

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE **309** No

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques François DELAPORTE

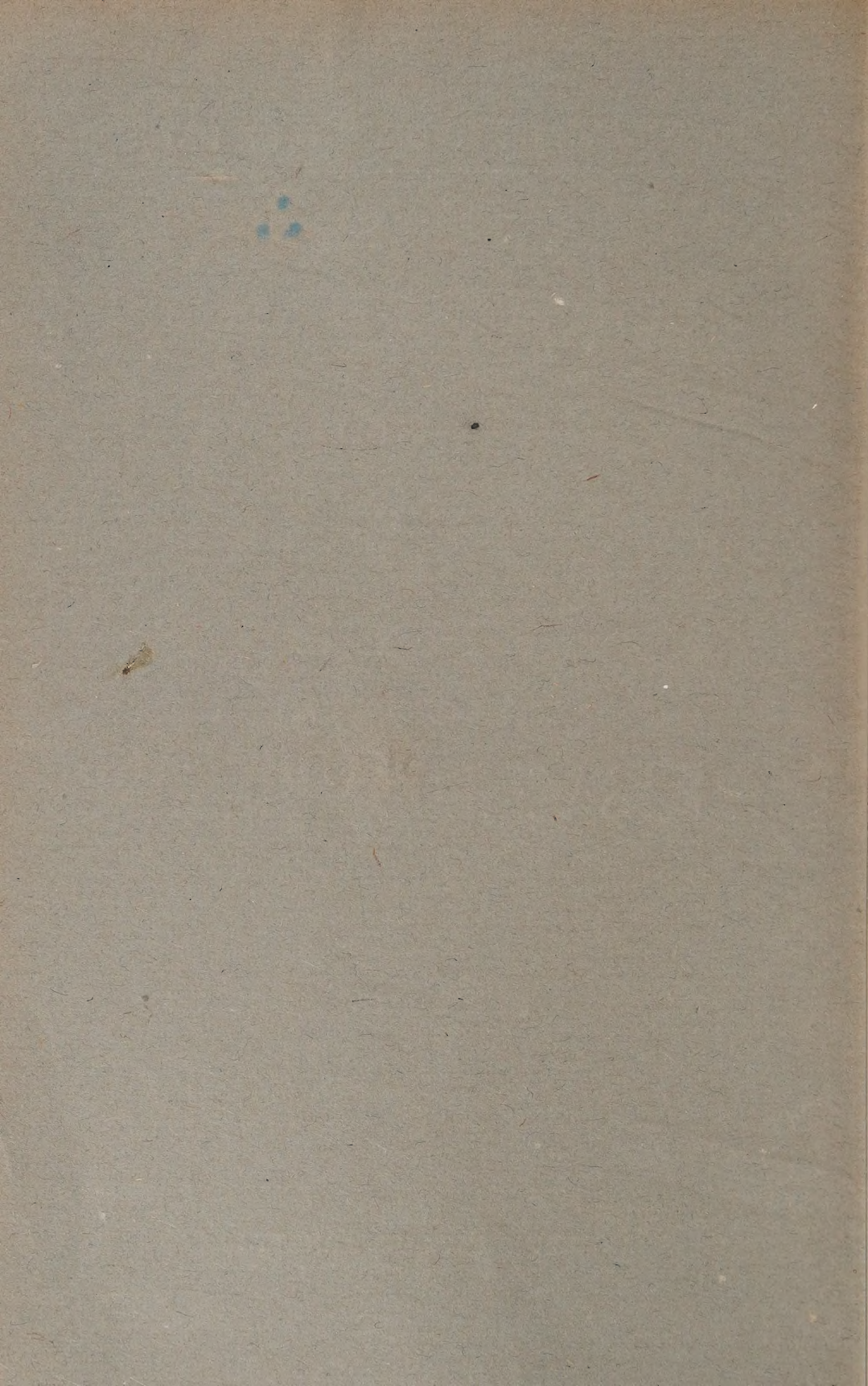
Né le 3 Octobre 1900, à Vascœuil (Eure)
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

ÉTUDE
DE LA
COLIBACILLOSE BILIAIRE

Président : M. CARNOT, Professeur.

PARIS
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, Rue Casimir-Delavigne

1932



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques François DELAPORTE

Né le 3 Octobre 1900, à Vascœuil (Eure)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

ÉTUDE

DE LA

COLIBACILLOSE BILIAIRE

Président : M. CARNOT, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, Rue Casimir-Delavigne

1932

LE DOYEN : M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GREGOIRE.
Physiologie.	Léon BINET
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TESSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	CUNEO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE
	MULON.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 AUBERTIN. Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 SANNIE. Chimie biologique.
 BROCCQ. Pathologie chirurgicale
 BRULE. Pathologie médicale.
 CADENAT. Pathologie chirurgicale
 CATHALA. Pathologie médicale.
 CHABROL. Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. . . Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. Physique.
 DONZELOT. Pathologie médicale.
 ECALLE. Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 Pathologie expérimentale.
 GASTINEL. Bactériologie.
 GATELLIER. Pathologie chirurgicale
 GIROUD. Histologie.
 HARVIER. Pathologie médicale.
 HOVELACQUE. Anatomie.
 HUTINEL. Pathologie médicale.
 JOANNON. Hygiène.
 LABBE (Henri). Chimie biologique.

MM.

LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 Oto - rhino - laryngologie.
 HUGUENIN. Anatomie pathologique
 LEVEUF. Pathologie chirurgicale
 LEVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 HAZARD. Pharmacologie.
 MILLOT. Histologie.
 MONDOR. Pathologie chirurgicale
 MOREAU. Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOURE. Pathologie chirurgicale
 Histologie.
 OBERLING. Anatomie pathologique
 OLIVIER. Anatomie.
 PIEDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES. Obstétrique.
 QUENU. Pathologie chirurgicale
 RICHET. Physiologie.
 SEZARY. Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur). Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER. Ophtalmologie.
 VERNE. Histologie.
 VIGNES. Obstétrique.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

BUSQUET. Pharmacologie.
 GUENIOT. Obstétrique.
 LEQUEUX. Obstétrique.
 LEROUX. Anatomie pathologique

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 RETTERER. Histologie.
 ZIMMERN. Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
ABRAMI. Clinique médicale.
CHIRAY. Clinique médicale.
DEBRE. Clinique médicale.
DUVOIR. Clinique médicale.
BASSET. Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. Clinique chirurgicale.

MM.
HEITZ-BOYER. . . Clinique chirurgicale.
MATHIEU. Clinique chirurgicale.
MOCQUOT. Clinique chirurgicale.
PROUST. Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. Clinique chirurgicale.
LE LORIER. Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL. . . . Clinique obstétricale.
METZGER. Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.		Education physique.
LEDOUX-LEBARD.		Radiologie clinique.
WEIL-HALLE.		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MON FILS

A MES BEAUX-PARENTS

A MON ONCLE LE DR E. DESNOS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
(*in memoriam*)

A MON COUSIN LE DR E. TERRIS
(*in memoriam*)

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PR CARNOT

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ
DE MÉDECINE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MON MAITRE M. LE PR AGRÉGÉ HEITZ-BOYER
CHIRURGIEN DE L'HOPITAL LARIBOISIÈRE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES MAÎTRES

MONSIEUR LE DR P. BRODIN

MÉDECIN DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MONSIEUR LE DR P.-H. PAPILLON

MÉDECIN HONORAIRE DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

M. LE DR A LOUSTE

MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

ROUEN

M. LE PROFESSEUR F. DÉVÉ

PARIS

EXTERNAT

M. LE DOCTEUR POULARD

M. LE PROFESSEUR P. DUVAL

M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

M. LE DOCTEUR P.-H. PAPILLON

M. LE DOCTEUR E. MICHON

M. LE PROFESSEUR P. CARNOT

INTERNAT DE BRÉVANNES

M. LE DOCTEUR MAURICE RENAUD

INTERNAT

M. LE DOCTEUR AM. COYON (*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. HEITZ-BOYER

M. LE DOCTEUR P. BRODIN

M. LE DOCTEUR P.-H. PAPILLON

M. LE DOCTEUR A. LOUSTE

M. LE PROFESSEUR P. CARNOT

A MM. LES :

PROFESSEUR AGRÉGÉ D'ALLAINES

PROFESSEUR AGRÉGÉ H. BENARD

DOCTEUR RAYMOND BERNARD

DOCTEUR J. DUMONT

DOCTEUR B. FEY

PROFESSEUR AGRÉGÉ GATELLIER

DOCTEUR J. HUBER

DOCTEUR LANTUÉJOUL

PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN QUÉNU

DOCTEUR RACHET

INTRODUCTION

Depuis qu'EINHORN a décrit le tube duodéal qui porte son nom et préconisé le tubage duodéal, cette méthode est passée dans la pratique courante. De nombreux travaux tant français qu'étrangers ont précisé les renseignements que l'on pouvait en retirer au point de vue diagnostique et thérapeutique.

Au point de vue diagnostique, les travaux D'EINHORN sur la technique du tubage et les altérations de la bile au cours des diverses affections hépato-biliaires, de B.B. VINCENT LYON sur les indications fournies par l'épreuve du sulfate de magnésie, de PERSOL ET BOCKUS sur l'examen microscopique du liquide recueilli, en France ceux de CARNOT et de ces élèves sur le dosage des ferments pancréatiques, sur la bactériologie duodénale, et les porteurs de germes typhiques et paratyphiques, la thèse de LIBERT, étude complète de la méthode, les publications de CHIRAY et de ses élèves sur le diagnostic de la lithiase et des cholécystites, ont souligné l'intérêt que présente le tubage duodéal.

Cependant parmi les renseignements fournis par cette méthode, il en est qui sont entachés d'un grave défaut. Il est en effet impossible bien souvent de savoir si cer-

tains éléments trouvés dans la bile recueillie par tubage duodénal proviennent des voies biliaires ou du tube digestif supérieur. C'est le cas de la plupart des éléments cytologiques et bactériologiques.

Pour cette raison nous avons été amené à étudier les divers éléments chimiques ou cytologiques, que l'on rencontre à l'examen de la bile pour voir l'importance que l'on peut leur attribuer dans le diagnostic d'infection biliaire. On sait en effet que la contamination du liquide duodénal par des sécrétions d'origine gastrique ou pharyngée est difficile à éliminer. La constatation d'éléments d'origine biliaire évidente, tels que certaines formations cristallines ou cellulaires est donc importante pour pouvoir affirmer indirectement la même origine des éléments microbiens.

Les notions admises sur le microbisme biliaire ont traversé trois phases.

Pendant longtemps, il a été admis que dans le foie et les voies biliaires, la bile était aseptique.

En 1904, LIPPMANN élève de GILBERT, modifia dans sa thèse les idées jusque là reçues. D'après les expériences et les autopsies qu'il avait pratiquées, il concluait à la présence normale de microbes aérobies dans les deux tiers inférieurs du cholédoque, et d'anaérobies dans la vésicule et la moitié inférieure des canaux hépatiques. Seules les voies biliaires intra-hépatiques, d'après lui, étaient aseptiques. On peut faire à ces recherches dont les résultats ont d'ailleurs été controuvés par ABRAMI, le reproche d'avoir été entreprises d'une part sur des chiens, espèce carnivore et d'autre part sur des

cadavres. Or, l'on sait qu'après la mort, le colibacille envahit tous les tissus avec une rapidité extrême. Actuellement, ces conclusions ne sont plus admises depuis que le tubage duodénal a permis de faire facilement l'examen de la bile chez le vivant et à la suite des travaux de CARNOT, d'ABRAMI et de ceux de MC. NÉAL, et CHACE. Le colibacille, en particulier n'est plus considéré comme un hôte normal du cholédoque, ainsi que l'avait affirmé LIPPMANN. S'il en était ainsi, la culture de la bile décèlerait ce microbe d'une façon sinon constante, du moins très fréquente chez des sujets sains. Or, il n'en est rien et la présence du colibacille dans la bile s'allie toujours à un syndrome biliaire, lithiase, cholécystite, angiocholite. C'est à GILBERT que revient le mérite d'avoir mis en évidence le rôle pathogène du colibacille dans le foie et les voies biliaires. Avec ses élèves, GIRODE et DOMINICI, GILBERT provoqua des angiocholites et des cholécystites expérimentales chez le lapin, en injectant dans les veines de cet animal des cultures de colibacille. En même temps, une série d'études bactériologiques, poursuivies chez des sujets opérés, montraient avec d'autres germes le colibacille avec une fréquence toute particulière. Plus tard, il posa la question des relations entre la colibacillose biliaire et la lithiase. Il avait, en effet, remarqué à plusieurs reprises, au cours de ses expériences la formation de petits calculs biliaires sur les animaux infectés. Cette théorie infectieuse de la lithiase, soutenue dans les pays de langue allemande par NAUNYN fut reprise en 1897 par MIGNOT. Celui-ci réussit à provoquer des calculs comparables à ceux de la

lithiase biliaire humaine chez le lapin par l'infection des voies biliaires. Mais pour obtenir ce résultat, MIGNOT a montré que l'infection des voies biliaires n'était pas suffisante à elle seule et qu'il fallait faire intervenir la stase. Pour réaliser ces deux conditions, MIGNOT introduisait dans la vésicule un tampon de gaze imbibé d'une culture microbienne atténuée. Ce tampon était retiré au bout de trois semaines et l'animal sacrifié au bout de six mois. MIGNOT avait de cette façon une proportion importante de résultats positifs. Cette théorie bien que séduisante n'est pas acceptée à l'heure actuelle sans réserves car elle ne rend pas compte de la totalité des cas. Depuis ASHOFF, on a observé en effet des lithiases biliaires parfaitement aseptiques, et qui par conséquent ne pouvaient relever de l'étiologie infectieuse. Cependant les travaux de l'école GILBERT ont eu le grand mérite, entre autres, de mettre en évidence le rôle du colibacille dans les accidents infectieux de la lithiase. Ces accidents sont multiples, allant de la simple cholécystite catarrhale au pyocholécyste, à l'angiocholite et aux abcès du foie. Peut-être faut-il aller plus loin et faire jouer un rôle au colibacille dans la pathogénie de certaines hépatites lithiasiques sur lesquelles des travaux modernes ont insisté récemment.

Il nous a paru intéressant pour cette raison de mettre en évidence l'importance qu'il y a de constater le colibacille dans la bile recueillie par tubage. En effet, ce microbe banal dans le tube digestif inférieur est absent d'une façon constante du duodénum d'un individu sain. Par conséquent, même si l'on fait des réserves sur le

pouvoir nocif du colibacille, parce que généralement associé à d'autres microbes la découverte de ce germe dans la bile garde néanmoins une grosse valeur.

Après avoir montré la valeur pathologique de la présence du colibacille dans la bile, nous avons été amené à rechercher les causes qui la conditionnent. Nous avons pu nous convaincre ainsi qu'il existait un syndrome entéro-hépatique colibacillaire en tous points comparable au syndrome entéro-rénal. Comme dans celui-ci, l'élimination colibacillaire se fait par la bile toutes les fois qu'il se produit de la colibacillémie. Si les voies biliaires sont normales, ce passage de colibacilles passe inaperçu et ne donne lieu à aucune manifestation pathologique. Si, au contraire, il existe une lésion des voies biliaires, le colibacille va se fixer et donner lieu à un syndrome d'infection biliaire. C'est ainsi que l'infection des voies biliaires par le coli dans la lithiase est un fait extrêmement fréquent, soit que ce germe ait un pouvoir lithogène, comme l'a soutenu l'école GILBERT, soit qu'une lithiase antérieure détermine un point d'appel.

Quant au mode d'infection biliaire, ce n'est qu'indirectement que l'on peut incriminer la voie sanguine. Nous n'avons pu mettre en évidence la colibacillémie dans aucun de nos cas. Ce fait n'est d'ailleurs pas pour surprendre car cette phase peut être extrêmement courte, passer inaperçue, et c'est la complication hépatique ou rénale qui donne des accidents appréciables cliniquement. Cependant, il faut bien noter que si l'infection par voie sanguine du rein nécessite le passage

des germes dans la grande circulation, il n'en est pas de même pour le foie. Dans ce dernier cas, la collibacillémie peut parfaitement rester localisée à la circulation porte, le foie jouant un rôle de barrage de façon efficace. L'hémoculture reste alors constamment négative. De plus, au cours des tubages duodénaux que nous avons pratiqués, nous avons pu, dans un cas mettre en évidence les cellules lipoïdiques d'aspect très particulier que nous n'avons vu signalées dans aucun travail sur ce sujet et qu'en conséquence nous décrirons en détails dans un chapitre spécial.

CHAPITRE I

INSTRUMENTATION

Nous décrirons rapidement cette technique qui est actuellement bien connue en insistant simplement sur quelques points particuliers à un tubage destiné à un examen bactériologique de la bile.

Nous avons employé le tube d'EINHORN à olive métallique percée de plusieurs orifices qui ne nous a jamais donné de mécomptes au cours de la trentaine de tubages pratiqués.

Les différents auteurs qui ont étudié la question ont des points de technique différents, relativement aux précautions d'antisepsie à prendre.

Pour éviter la contamination du tube au passage de la bouche et de l'estomac, MC NEAL et CHACE ont préconisé un procédé ingénieux. Ils enrobent l'olive dans une capsule de gélatine au salol qui n'est dissoute que par le suc duodéal.

B.B. VINCENT LYON décrit une technique extrêmement minutieuse qui a été reprise par d'autres auteurs

américains, en particulier GEORGES MORRIS PIERSOL et H.L. BOCKUS. La veille au soir, après le dernier repas, le malade pratique un lavage de bouche et un gargarisme soigné avec une solution astringente de chlorure de zinc, suivi d'un lavage de bouche avec un antiseptique léger. Le lendemain, à jeun, la même désinfection de la bouche et de la gorge est répétée et l'on fait avaler au sujet le tube duodénal suivant le mode habituel, en prenant soin cependant d'utiliser un tube bouilli longuement, des gants et même une blouse stérilisée. Dès que l'olive est dans l'estomac on introduit dans celui-ci par la sonde 250 cc. d'une solution astringente de chlorure de zinc. Puis, l'estomac est lavé une première fois à l'eau stérilisée. On désinfecte de nouveau avec une solution antiseptique et on lave une seconde fois à l'eau stérilisée, un échantillon est alors prélevé de ce liquide pour un examen bactériologique. Lorsque l'olive est dans le duodénum, on recueille des échantillons des biles A, B, et C qui sont examinés et cultivés.

Nous n'avons pas employé une technique aussi méticuleuse. En effet, quels que soient les soins apportés à la désinfection de la bouche et de l'estomac, il est impossible de rendre ces cavités aseptiques complètement et par suite, de supprimer les causes d'erreur venues de la contamination par les voies digestives supérieures. Nous nous sommes contenté après avoir fait bouillir soigneusement notre tube pendant dix minutes, d'entourer son extrémité extérieure par une compresse stérile fixée par un leucoplaste. L'olive lubrifiée par de la glycérine stérilisée était ensuite avalée

par le malade après un simple lavage de la bouche et des dents.

Pour éviter la contamination de l'olive, nous avons tenté d'enrober celle-ci d'une capsule de collodion qui était rompue une fois le tube en place par insufflation. Malgré quelques réussites, nous avons dû abandonner ce procédé à la suite de plusieurs insuccès qui nous obligeaient à recommencer le tubage.

Une fois le tube avalé, le malade se couche sur le côté droit et doit soigneusement éviter d'avaler sa salive. On diminue ainsi en grande partie le mélange d'impuretés d'origine pharyngée avec le liquide duodénal. L'olive pénètre dans le duodénum en un temps qui varie de une heure à trois heures, si à ce moment le tube est resté dans l'estomac, nous ne prolongerons pas l'épreuve, mais la répétons deux jours plus tard après administration de bromure. La rapidité du passage dans le duodénum est d'ailleurs très variable chez le même malade d'un jour à l'autre.

La position de l'olive dans le duodénum est vérifiée suivant les procédés habituels, mais surtout par l'examen du liquide recueilli. Si celui-ci est constitué par de la bile claire et transparente, ne rougissant pas le tournesol, et coulant de façon intermittente, on peut affirmer que l'olive est correctement placée. On peut d'ailleurs s'en assurer d'une façon absolument certaine, si l'on a une installation de radioscopie à sa disposition. On voit en effet le tube descendre obliquement en bas et à droite en suivant la petite courbure, puis s'infléchir légèrement en haut et en arrière dans le bulbe duodénal,

et enfin descendre verticalement dans la deuxième portion pour venir s'arrêter dans le *genu inferius*. Il n'est nullement besoin pour cela d'employer des tubes en caoutchouc spécial plombifère, si l'écran est doublé d'une grille anti-diffusante. Cependant, ce procédé a l'inconvénient de provoquer des mouvements du malade ce qui peut ensuite contrarier l'épreuve de MELTZER-LYON.

CHAPITRE II.

ÉPREUVE DE L'EXCRÉTION VÉSICULAIRE PROVOQUÉE

Plusieurs procédés ont été mis en œuvre. Nous avons utilisé l'extrait hypophysaire et le sulfate de magnésie.

1°. **Extrait hypophysaire.**

Nous employons dans ce cas l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse, en injection intraveineuse. Une ampoule de 2 cc. correspond à un quart de lobe postérieur. Aussitôt après l'injection qui est poussée lentement, le malade ressent souvent une petite impression de malaise avec sensation de chaleur au visage qui devient rouge. Parfois le pouls s'accélère un peu. Ces phénomènes généraux sont toujours restés discrets et n'ont jamais eu aucun caractère inquiétant. Il suffit d'en prévenir le malade à l'avance. Après l'injection, il est fréquent de voir la bile A prendre une coloration plus pâle, puis au bout d'un temps variable qui va de quelques minutes à une demi heure, apparaît brusquement la bile B

foncée dont les caractères généraux ont été maintes fois décrits et sur lesquels nous ne reviendrons pas. On peut recueillir 30 à 60 cc. suivant les cas et la bile redevient jaune clair, c'est la bile C classique. En un mot, la réponse que l'on obtient avec cette épreuve est tout à fait semblable à celle provoquée par l'instillation de sulfate de magnésie. Elle présente sur cette dernière le gros avantage d'une part, de ne pas provoquer d'irritation duodénale et de diarrhée, d'autre part, de fournir une bile absolument pure, ce qui est surtout important pour les recherches chimiques. Son seul inconvénient est d'être moins sûre que le procédé au sulfate de magnésium. Parfois même nous avons observé à la suite de l'injection hypophysaire l'arrêt brusque de l'écoulement de la bile A, comme si cette injection avait pour effet de faire contracter le sphincter d'ODDI.

2°. Sulfate de magnésie.

Cette épreuve qui est celle de MELTZER-LYON proprement dite est trop connue pour que nous y insistions. On sait qu'elle consiste dans l'instillation intraduodénale de 25 à 30 cc. d'une solution tiède de sulfate de magnésie à 33 %. Son inconvénient principal réside dans les phénomènes d'irritation duodénale et de diarrhée que le sulfate de magnésie provoque chez certains malades, surtout si l'épreuve est répétée.

Nous voyons donc que quel que soit le procédé adopté, les résultats sont en tous points comparables et que les échantillons de bile B. et C. ne diffèrent en rien suivant

la méthode par laquelle la contraction vésiculaire a été provoquée. Dans tous les cas, la bile a été recueillie par siphonage plutôt que par aspiration à la seringue. On peut en effet, de cette façon faire plusieurs tubages simultanés et l'aspiration est plus douce et plus régulière.

CHAPITRE III.

TECHNIQUE CYTO-BACTÉRIOLOGIQUE

La technique est assez simple et demande cependant quelques précautions, en particulier pour éviter dans la mesure du possible la lyse des éléments cellulaires par la bile. Celle-ci doit être recueillie, d'une part dans des tubes stériles, d'autre part dans une solution de formol à 10 %. Nous insistons sur la nécessité de la fixation immédiate de la bile dans le formol si l'on veut avoir un examen cytologique valable. La lyse des éléments cellulaires est en effet extrêmement rapide, en quelques minutes, comme l'a montré J. DUMONT, et déjà en partie effectuée lorsque la bile parvient à l'extrémité extérieure du tube. Nous avons comparé les frottis de bile fixée et non fixée dans un cas d'angiocholécystite. Sur la première lame, on observait de nombreux éléments cellulaires et une quantité considérable de microbes, en majeure partie du colibacille. Sur la seconde lame, il persistait quelques débris nucléaires mais en quantité beaucoup moindre par rapport aux microbes qu

étaient aussi nombreux. C'est ce procédé de fixation immédiate au formol qui nous a permis d'observer les cellules lipoïdiques qui nous décrirons ultérieurement.

En recueillant le liquide, il est important, comme y insiste CHIRAY, d'éviter les échantillons de bile mêlés au chyle gastrique, qui se reconnaissent facilement à leur aspect trouble caractéristique. Cependant, il nous paraît rarement possible de recueillir une bile parfaitement pure et sans aucune impureté venue des voies digestives supérieures. Ces impuretés se présentent sous forme de flocons muqueux, très légers dont il est facile d'affirmer l'origine à l'examen microscopique comme nous le verrons plus loin.

La bile recueillie ainsi était alors examinée selon la technique suivante, qui nous a été enseignée par le Dr. DUMONT, que nous sommes heureux de remercier pour l'aide constante qu'il nous a apportée dans ce travail.

Après avoir séparé les échantillons de bile pure et de bile formolée, ceux-ci sont centrifugés dans des tubes stériles pendant quatre à cinq minutes. On prélève avec une pipette une goutte du culot de chacun d'eux que l'on examine entre lame et lamelle, d'abord sous un faible, puis sous un fort grossissement. On étale ensuite une goutte du culot de la bile formolée qui, après dessiccation à froid est fixée au Bouin, puis à l'alcool absolu. La fixation simplement à l'alcool est en effet insuffisante et l'on risque de voir dans ce cas la préparation se décoller au premier lavage. Une fois fixée, la lame est colorée au Gram et examinée avec un objectif à im-

mersion. Si on veut colorer les lipoides, il faut faire une préparation au Soudan, mais après fixation au formol ou au sublimé, l'alcool dissolvant la cholestérine et ses dérivés.

Enfin, le culot de bile non fixé au formol est cultivé en boîtes de Pétri sur gélose lactosée tournesolée, pour isoler le colibacille, objet particulier de nos recherches.

Le milieu le plus favorable correspond à la formule suivante.

Macération de viande	 1 litre
Peptone Chapotaut	 20 grammes.
Sel marin	 5 grammes
Gélose	 30 grammes.

Après alcalinisation légère, on répartit en flacons ou en tubes que l'on stérilise. Au sortir de l'autoclave, on ajoute du lactose à raison du 10 cc. à 40 % stérilisé à basse température, pour 250 grammes, puis la quantité suffisante de teinture de tournesol. Au moment de l'emploi, on fait fondre ce milieu au bain marie et on le répartit en boîtes de Pétri sur une hauteur de 2 millimètres. Après gélification, les plaques sont passées à l'étuve, couvercle en bas et on interpose entre les deux segments de la boîte un petit tampon de coton stérile qui permet l'évaporation de l'eau de condensation. On peut les utiliser au bout de 4 à 12 heures.

Pour faire l'ensemencement, on dépose sur un des points de la périphérie une toute petite goutte du culot que l'on répartit sur la surface avec un agitateur coudé stérilisé. Puis, avec le même instrument non rechargé, on ensemence deux autres boîtes.

L'examen des cultures doit être fait au bout de dix-huit heures. On prélève avec un fil de platine une colonie rouge et on vérifie sa pureté. Puis en repique sur gélose pour obtenir une souche qui est ensuite étudiée sur les milieux de différenciation.

CHAPITRE IV.

FORMULES CYTO-BACTÉRIOLOGIQUES DU SUC DUODÉNAL

a) **Suc duodénal normal.**

L'étude en a été faite complètement par GILBERT dans sa thèse.

Normalement la bile vierge de toute impureté ne présente à l'examen microscopique aucune formation cristalline ou seulement quelques rares cristaux de cholestérine. Au point de vue cyto-bactériologique l'examen est négatif et il ne pousse aucune colonie sur les milieux de culture. Mais ce résultat idéal n'est atteint que dans quelques cas heureux. Le plus souvent, le liquide duodénal est souillé par des mucosités venues des voies digestives supérieures et en particulier de la bouche et du pharynx. Souvent on y remarque les flocons muqueux que nous avons décrits et à qui il ne faut pas accorder de valeur pathologique. Si, en effet, on recueille avec un fil de platine l'un de ces flocons et qu'on l'examine au microscope, on voit qu'il est formé de cellules pavi-

menteuses mêlées de polynucléaires et de microbes variés.

Ces impuretés d'origine pharyngée se retrouvent également dans le culot de centrifugation, ce qui rend délicate l'interprétation des frottis. Presque toujours, on y constate des polynucléaires en quantité plus ou moins importante, souvent réduits à leurs noyaux, des microbes extrêmement divers, cocci et bacilles à Gram positif ou négatif, streptobacilles, levures, sarcines, etc, formule absolument analogue à celle d'un frottis de mucus pharyngé. De plus, la signature de cette contamination nous est fournie par la coexistence, à côté de ces éléments, de cellules pavimenteuses typiques plus ou moins nombreuses et qui sont les seules formations cellulaires qui résistent à l'action de la bile. BOARDMANN a mis en évidence ce fait en pratiquant chez 56 malades des cultures simultanées des amygdales, du liquide de lavage gastrique et du liquide duodénal. Or, dans 69 % des cas, il a trouvé une identité partielle ou complète des résultats de ces cultures. Il ne faut donc pas se hâter de porter le diagnostic d'infection des voies biliaires à la constatation de polynucléaires et de microbes sur les frottis examinés.

b) Éléments pathologiques.

1.° Formations cristallines.

Leur recherche est très importante car ici l'on peut affirmer avec certitude leur origine biliaire. On les observe soit sur des préparations fraîches entre lame et lamelle, soit sur des frottis fixés au formol à 10 % et

colorés au Soudan. Les cristaux que l'on peut trouver sont composés :

De *cholestérine* en tablettes aplaties rhomboédriques, transparentes, décelables facilement,

De *lipoides*, dont la nature chimique est mal connue, qui se présentent en amas de granulations microscopiques, parfois très abondantes, solubles dans l'alcool et prenant vigoureusement le Soudan,

De *bilirubinate de chaux*, enfin, en petits cristaux qui se reconnaissent aisément à leur coloration ocre. La valeur séméiologique de ces formations cristallines signalées depuis longtemps par tous les auteurs a encore récemment été mise en évidence par les américains H. C. BOCKUS, HARRY SHAY, J.H. WILLAED et G.F. PESSEL. Ces auteurs ont montré en se basant sur une statistique de 148 cas, vérifiés à l'opération que la co-existence de cristaux de cholestérine et de bilirubinate de chaux était pathognomonique de la lithiase biliaire. Quand il n'existait que des cristaux isolés de cholestérine ou de bilirubinate de chaux, la lithiase fut trouvée dans 90 % des cas. Peut-être faut-il faire une réserve légère sur ces résultats et ne tenir compte que des examens où les cristaux sont trouvés abondants. Il n'en reste pas moins que la constatation de cristaux de cholestérine et de bilirubinate de chaux est un élément très important de diagnostic de la lithiase. C'est également à cette conclusion que s'étaient arrêtés BERGERET et DUMONT dans leur étude de la préliithiase.

2° **Éléments cellulaires.**

Leur recherche est beaucoup plus délicate et surtout l'interprétation des résultats. On peut constater à l'examen :

Des *hématies*. Leur origine est probablement duodénale et due au léger traumatisme causé par le passage de l'olive ou par une aspiration trop brutale à la seringue. Il n'est d'ailleurs pas toujours facile de les distinguer de noyaux cellulaires ou leucocytaires.

Des *polynucléaires*. On ne retrouve presque toujours que leur noyau, le protoplasma étant lysé rapidement par la bile. Leur origine biliaire peut difficilement être affirmée. Tantôt ils voisinent avec des cellules pavimenteuses et les nombreux microbes variés dont la formule est caractéristique d'une origine pharyngée. Dans ces cas, il est logique de n'attribuer aucune valeur à la constatation de ces éléments. Dans d'autres cas, ils coexistent avec des éléments d'origine biliaire certaine, tels que cristaux, cellules lipoïdiques, colibacilles et on peut alors leur attribuer la même source sans toutefois l'affirmer.

Des *cellules lipoïdiques*. Nous avons trouvé ces cellules avec Dumont dans un cas dont nous détaillerons plus loin l'observation. Nous insisterons tout particulièrement sur ces éléments qui n'ont été, à notre connaissance signalés par le tubage duodénal dans aucune publication antérieure et qui sont pathognomoniques de la cholécystite lipoïdique de BERGERET et DUMONT, dont la vésicule fraise est un des aspects particuliers. En examinant le culot entre lame et lamelle, sans colo-

ration, on reconnaît ces éléments caractéristiques appelés « corps muriformes » par BERGERET et DUMONT, à qui nous emprunterons leur description. Leur noyau central est opaque, le protoplasma plus transparent et infiltré de granulations lipoidiques, irrégulières quadrangulaires ou hexagonales, coalescentes. Ces formations sont colorées en brun noir par l'acide osmique, en rouge orangé vif par le Soudan. Leur nature lipoidique peut être affirmée par le microscope polarisant qui montre le phénomène de la double réfringence. Les colorations à l'hématoxyline au fer permettent de préciser certains caractères histologiques. Les éléments que nous avons notés dans notre tubage avaient de 20 à 25 μ de grandeur, mais dans leur étude, BERGERET et DUMONT en signalent de plus grands, de 30 et même de 50 μ , ces derniers présentant des inclusions macrophagiques. A la coupe de certaines vésicules lithiasiques, on retrouve ces cellules qui infiltrent la paroi vésiculaire et se déversent dans la bile qui y est contenue. On les trouve parfois dans ce liquide en très grande abondance. Cependant, leur découverte dans la bile recueillie par tubage doit être relativement rare. Sur 30 malades que nous avons tubés, nous ne les avons observées que chez un seul et chez cet homme nous ne les avons notées qu'une fois sur cinq tubages pratiqués.

Cependant, pour rares qu'ils soient, ces éléments sont intéressants. Au point de vue clinique, ils confirment le diagnostic de cholécystite. Au point de vue dogmatique, ils permettent d'affirmer que la bile B qui les contenait, obtenue après instillation de sulfate de magnésie était d'origine vésiculaire.

3° **Eléments microbiens.**

La formule bactériologique duodénale est une des questions les plus confuse qui soit. Tous les auteurs qui l'ont étudiée ont été déroutés par la multiplicité des germes tant aréobies qu'anaérobies que l'on peut trouver dans le duodénum. Les microbes les plus fréquemment trouvés sont le streptocoque, le staphylocoque, le pneumocoque, l'entérocoque et le colibacille, mais la grosse objection que l'on peut faire à ces résultats est la présence quasi constante de ces microbes, le colibacille mis à part, dans le pharynx et l'estomac. L'entérocoque, en particulier, est un saprophyte habituel de l'estomac dans le milieu acide duquel il s'acclimate fort bien. Nous avons cité plus haut les recherches de BOARDMANN qui sont très significatives à ce sujet. C'est une des raisons pour lesquelles nous avons limité nos recherches au colibacille. Si, en effet, ce microbe existe dans la bouche chez 40 % des sujets, il est détruit très rapidement dans l'estomac par la sécrétion acide de cet organe. COYON dans sa thèse sur la bactériologie gastrique ne l'a trouvé qu'une fois et chez un sujet anachlorhydrique. FIORITTO est parvenu aux mêmes conclusions. D'autre part, GILBERT a montré que le colibacille était détruit en quelques minutes dans une solution à 1,5 ‰ d'acide chlorhydrique. Enfin, les tubages que nous avons pratiqués confirment les travaux antérieurs de CARNOT, de BB. VINCENT-LYON, de CHIRAY, à savoir que le colibacille est absent du duodénum des sujets normaux. Tous les malades chez qui nous l'avons constaté présentaient une symptomatologie hépato-biliaire. Enfin, argument plus important

encore, certains auteurs ont fait des examens comparés de la bile recueillie par tubage duodénal et de la bile recueillie aseptiquement à l'opération. C'est ainsi que WHIPPLE, sur 27 cas a trouvé 6 fois du colibacille dans la bile recueillie par tubage. Dans 5 cas, le même microbe put être mis en évidence dans la bile prélevée à l'opération. Chez le sixième malade, on ne put recueillir de bile ni par conséquent comparer les résultats. TINTI, par la même méthode, est arrivé à des conclusions tout-à-fait analogues. Sur 29 sujets tubés, 9 présentaient de la colibacillose biliaire. Tous étaient des lithiasiques et chez les deux malades qui furent opérés, le même colibacille fut retrouvé dans la bile prélevée à l'intervention. Enfin, dans les deux cas personnels opérés dont nous rapportons les observations, le même colibacille fut retrouvé dans la bile recueillie par tubage et dans le contenu de la vésicule.

On peut donc séparer les microbes trouvés dans le liquide du tubage en deux groupes : d'une part, les germes saprophytes du pharynx et de l'estomac, qui ne sont pas détruits par le suc gastrique, en particulier, le staphylocoque, le streptocoque, l'entérocoque, le pneumocoque ; d'autre part, le groupe des colibacilles, qui ne résistent pas à la traversée de l'estomac.

Nous nous croyons donc en droit d'affirmer que si les résultats bactériologiques de l'examen de la bile de tubage sont sujets à caution d'une façon générale, on peut accorder une valeur très grande à la constatation du colibacille.

En pratique, la présence de celui-ci dans le liquide duodénal permet d'affirmer son origine biliaire. La seule

réserve que nous croyons devoir formuler a trait aux malades anachlorhydriques. Chez ceux-ci la flore bactérienne duodénale est toujours très abondante et il n'est pas impossible que le colibacille venu de la bouche et du pharynx puisse traverser l'estomac.

On connaît les caractères bactériologiques du colibacille. Nous ne ferons que les rappeler. Le colibacille est un bacille mobile ne prenant pas le Gram. Il est extrêmement polymorphe, tantôt court et trapu, tantôt en navette, tantôt encore ovoïde. La culture est très aisée à obtenir, il se développe en moins de 24 heures sur la plupart des milieux usuels. En particulier, il n'est pas sans intérêt de rappeler qu'il pousse rapidement sur les milieux à la bile qui n'a aucune action antiseptique à son égard. Sur gélose inclinée, il forme des colonies rondes, de grosseur moyenne, qui sans être complètement opaques sont moins transparentes que les colonies de bacille typhique. Les cultures dégagent une odeur fécaloïde assez particulière. Le colibacille fait fermenter la plupart des sucres et cette propriété est utilisée pour sa différenciation. Au cours de nos recherches nous l'avons habituellement cultivé sur cinq milieux : gélose lactosée et tournesolée qu'il fait rougir, gélose glucosée au rouge neutre qu'il fait virer, gélose au sous-acétate de plomb qu'il ne fait pas noircir, lait qu'il fait coaguler, et gélatine qu'il ne liquéfie pas. Tous ces caractères permettent de bien identifier le colibacille typique. Mais à côté de celui-ci, il existe de nombreuses races de paracolibacilles qui diffèrent des premiers, soit par leur immobilité soit par leurs propriétés fermentescibles vis-à-vis des sucres.

A côté du colibacille, il nous faut signaler la fréquence relative du pneumobacille de Friedlander qui présente d'ailleurs des propriétés biologiques très voisines de celles du premier. Nos constatations marchent de pair avec les observations qui ont été publiées depuis quelques années par ABRAMI et ses élèves, par CARNOT, DUMONT et LIBERT d'angiocholite ou d'abcès du foie à pneumobacille de Friedlander. Ce fait est à rapprocher de la fréquence des pyélonéphrites à pneumobacilles dont nous détaillerons plus bas une observation. Ces exemples montrent donc qu'il existe une assez grande similitude entre les affinités de ces deux microbes.

CHAPITRE V

PATHOGÉNIE

La pathogénie de ces accidents infectieux a donné lieu à toute une série de travaux et d'hypothèses que l'on peut classer en quatre groupes.

Dans une première période, alors que l'on croyait le duodénum un organe très septique, on a tout naturellement expliqué les accidents infectieux des voies biliaires par la théorie de l'infection ascendante. Les modifications de la bile, la gêne de son excrétion favoriseraient l'infection de proche en proche partie du duodénum.

Puis à cette théorie a succédé celle de l'infection ascendante d'origine biliaire lorsque l'on pensait que les portions inférieures des voies biliaires étaient normalement septiques et qu'en particulier le colibacille était un hôte normal du cholédoque.

Mais assez rapidement, à mesure que l'on connaissait mieux les septicémies avec les travaux de WIDAL avec la thèse d'ABRAMI qui relate de nombreuses observations où l'hémoculture avait été pratiquée avec succès, une

troisième théorie, celle de l'infection descendante d'origine sanguine s'accréditait de plus en plus. En même temps, les travaux d'HEITZ-BOYER montraient l'importance de l'infection par voie sanguine, des voies urinaires dans le syndrome entéro-rénal. Là encore le parallélisme des deux infections est assez frappant. On sait que la colibacillurie simple, transitoire, est assez fréquente et très souvent ne donne lieu qu'à des symptômes minimes et épisodiques, si les voies d'excrétion des urines sont normales. Mais s'il existe une lésion telle que ptose rénale, coudure urétérale, adénome prostatique, rétrécissement urétral, provoquant de la stase, le colibacille se fixe sur les voies urinaires et entraîne des accidents parfois graves et toujours très rebelles à la thérapeutique. C'est ce qu'HEITZ-BOYER a appelé le syndrome entéro-rénal compliqué. Il semble que ces notions puissent s'appliquer à la colibacillose biliaire. Lorsque les voies d'excrétion sont normales, le passage du colibacille ne paraît provoquer aucun accident comme le montre l'observation Ros... de colibacillose biliaire au cours d'une pyélonéphrite gravidique. Mais qu'il existe une cause de stase et l'infection chronique des voies biliaires est réalisée. Comme la lithiase est une des lésions les plus fréquentes de la vésicule, on comprend l'association si souvent retrouvée de colibacillose et de lithiase. Cependant, en dehors des cas de septicémie colibacillaire, il est difficile de mettre en évidence la phase de bacillémie qui passe inaperçue, et qui peut n'être qu'un épisode passager accompagnant des troubles intestinaux de constipation. Il faut donc pratiquer l'hé-

moculture à la période toute initiale au moment des premiers frissons comme le montre une observation publiée par HEITZ-BOYER. Dans nos observations qui ont trait toutes, sauf une, à des affections chroniques, l'hémoculture s'est montrée constamment négative. *Il est une autre raison expliquant ce fait c'est que dans la colibacilliose biliaire, la bacillémie peut rester exclusivement portale.* Il est, en effet, à l'heure actuelle admis que la plupart des infections colibacillaires sont d'origine intestinale. La cause primordiale est la rétention stercorale et principalement la stase caecale. Tantôt ces troubles sont réduits au minimum et il suffit d'un seul passage de germes infectieux dans le sang pour provoquer des accidents parce qu'il y avait des lésions biliaires préexistantes, tantôt au contraire, on retrouve un long passé intestinal et ce sont les réinfections répétées qui ont entraîné à la longue des lésions biliaires. Cette notion de réinfection paraît plus logique à la lumière des travaux de GRATIA et DOYLE, et de ceux de GOLOVANOFF. Ces auteurs répétant les expériences de BESREDKA avec le vibrion cholérique, observèrent que si l'on faisait ingérer à un lapin de la bile de bœuf et ensuite une culture de colibacilles, l'animal succombait à une septicémie colibacillaire. Si on lui faisait ingérer seulement la culture microbienne, aucun accident ne se produisait. Ainsi le mécanisme de l'infection biliaire chez l'homme serait le suivant. La bile infectée à plusieurs reprises et contenant de nombreux colibacilles virulents favoriserait le passage des germes à travers la paroi intestinale. C'est l'hypothèse de BB. VINCENT LYON. *On voit donc que*

dans ces cas la bacillémie peut rester localisée à la voie portale où il est impossible de la mettre en évidence.

Cependant, il est une quatrième théorie de l'infection biliaire qui expliquerait aussi que l'hémoculture soit fréquemment négative. C'est la théorie de l'infection par voie lymphatique, défendue par CARNOT à propos des périviscérites. Dans cette hypothèse, le colibacille après avoir traversé la paroi intestinale se propagerait par voie lymphatique le long des replis péritonéaux. Ainsi s'expliqueraient les périviscérites associées des carrefours supérieur et inférieur. Cette théorie s'accorde avec les travaux américains récents qui font jouer un rôle important à l'élimination transvésiculaire du colibacille.

En résumé, les théories de l'infection ascendante sont maintenant abandonnées et ont fait place à celles de l'infection descendante par voie sanguine et lymphatique.

CHAPITRE VI

ÉTUDE CLINIQUE

Nous envisagerons dans cette étude d'une part les observations anciennes où les troubles hépato-biliaires ont été rapportés au colibacille, d'autre part nos observations personnelles. Nous étudierons également les troubles intestinaux trouvés chez nos malades et les relations possibles avec la colibacillurie.

Au point de vue clinique, nous distinguerons deux grandes catégories : les cas aigus, où la présence du colibacille dans la bile semble être transitoire, et les cas chroniques où le colibacille semble fixé sur les voies biliaires.

1^o Présence transitoire.

Ictères infectieux.

La question de l'étiologie colibacillaire de certains ictères infectieux semble avoir été soulevée pour la première fois par HANOT en 1894. Cet auteur rapportait l'observation d'un homme qui avait présenté en quatre ans

deux crises douloureuses ayant les caractères d'une colique néphrétique et suivie pendant quelques jours d'ictère. La troisième crise avait présenté les mêmes caractères que les précédentes, mais l'ictère avait persisté et le malade était entré à l'hôpital, le quatorzième jour de son infection dans un état d'ictère grave, avec signes nerveux, hémorragies multiples et hypothermie. L'hémoculture, la culture du sang prélevé par ponction du foie et de la rate avaient révélé du colibacille à l'état de pureté ; les urines en contenaient également. Le malade était mort le deuxième jour et l'autopsie avait montré des lésions d'hépatite granulo-graisseuse totale, et des abcès miliaires multiples des deux reins. Il n'existait de lithiasé ni biliaire, ni urinaire. Cette observation est intéressante puisqu'elle montre des lésions suppurées des deux reins et permet d'affirmer la réalité d'une infection colibacillaire profonde. En effet, on pouvait se demander si le colibacille n'était pas dans ce cas un microbe de sortie apparu à la phase agonique d'un ictère grave KRENCKER, BRIAN ont également publié des cas semblables. En 1905, à la Société de biologie, SACQUEPÉE et FRAS rapportaient le résultat de séro-diagnostics à l'Éberth, aux para A et B et au colibacille, pratiqués chez des malades atteints d'ictère catarrhal. Sur 16 réactions, 9 furent positives pour ce dernier germe, le sérum des malades agglutinant à des taux très élevés les colibacilles isolés des selles. On peut citer également deux observations rapportées par WIDAL, LEMIERRE et BRODIN d'ictères infectieux bénins ou l'hémoculture et l'examen des urines révélèrent le colibacille à l'état de pureté.

Au bout d'un mois, le sérum de l'un de ces malades agglutinait ce colibacille au 1/500. CARNOT puis SARAILHE et CLUNET et après eux CANTACUZÈNE ont également signalé des épidémies d'ictère à bacille paratyphique anormal. Depuis lors, des observations analogues ont encore été rapportées. Cependant, il convient de faire remarquer que la plupart d'entre elles datent d'une époque où la spirochétose n'était pas encore connue. D'autre part, on sait que le colibacille est un microbe de sortie qui fait des apparitions fréquentes dans nombre d'affections fébriles. C'est pourquoi, on ne saurait se prononcer d'une façon certaine sur l'étiologie colibacillaire de certains ictères infectieux. Ce sont ces deux points que discutaient également MAY et BOULIN dans un cas d'ictère grave avec septicémie colibacillaire. Il s'agissait d'un homme qui présentait de la diarrhée depuis un an environ et qui fut pris brusquement d'une fièvre élevée et d'ictère. Conduit à l'hôpital, le malade fut examiné dans un état ataxo-adyynamique et hémorragipare alarmant. Le foie était gros, la rate percutable, les urines rares et albumineuses contenant de nombreux cylindres et des leucocytes, la fièvre élevée. Le tableau était tout-à-fait celui d'une spirochétose grave. Mais ici, toutes les recherches pratiquées dans ce sens demeurèrent constamment négatives. L'inoculation du sang et des urines au cobaye, le séro-diagnostic ne purent faire la preuve de la spirochétose. Par contre, deux hémocultures, faites à quelques jours de distance, décélèrent un colibacille typique. Le malade mourut au quatorzième jour et l'autopsie montra une dégénérescence graisseuse totale du

foie avec maximum des lésions dans les espaces péri-portaux et péri-sus-hépatiques. Dans le rein, les lésions prédominaient sur les tubes contournés. Les auteurs après discussion concluaient à l'étiologie colibacillaire. La valeur de cette observation tient à ce qu'elle date d'une époque où la spirochétose était bien connue et que tous les procédés de laboratoire furent employés en vain pour mettre en évidence cette affection.

Le rôle ictérigène du colibacille paraît donc actuellement très plausible. Si expérimentalement ce rôle n'a jamais pu être démontré de façon précise, il n'en reste pas moins qu'il existe des observations indiscutables où le colibacille était seul en cause et avait réalisé un type d'ictère infectieux. Peut-être ce microbe est-il à lui seul incapable de provoquer l'ictère et suppose l'existence de lésions hépatiques antérieures. Il faut, en effet, noter que dans la plupart des observations rapportées le foie était déjà vraisemblablement touché auparavant. L'éthylisme, en particulier, est noté avec une grande fréquence.

Colibacillose biliaire sans manifestations cliniques.

Nous entendons par là les simples bactériocholies à colibacille : ces cas doivent être assez fréquents. Nous en rapportons un qui est particulièrement instructif à ce sujet.

Obs. I, Ros... Il s'agit d'une femme de 17 ans, primipare, enceinte de 5 mois, entrée à l'hôpital pour une pyélonéphrite gravidique ayant débuté quinze jours auparavant. Le tubage duodénal est pratiqué quatre jours après son entrée et le lendemain d'une poussée thermique à 40°. Il montre la présence

d'un colibacille typique. On ne trouve pas de polynucléaires dans la bile. Un prélèvement aseptique des urines par sondage permet d'y déceler outre un pus abondant, de très nombreux colibacilles ayant les mêmes caractères que ceux de la bile. L'hémoculture est négative. Un mois plus tard, en période apyrétique, après désinfection des bassinets par sondes à demeure et lavages au nitrate d'argent, un deuxième tubage ne permet de trouver aucun colibacille dans la bile, alors qu'il en existe encore dans les urines.

La colibacillose biliaire semblait donc ici guérie, mais peut-être faut-il faire cependant une réserve sur le pronostic lointain, si cette poussée infectieuse a laissé une fragilité de la cellule hépatique qui la rend plus sensible aux infections et intoxications ultérieures.

Si dans ce cas, la colibacillose biliaire n'a donné lieu à aucun accident, il n'en aurait probablement pas été de même s'il y avait eu une cause de stase dans la vésicule biliaire. Ceci expliquerait la fréquence relativement grande des cholécystites aiguës au cours de la grossesse. On sait, en effet, que les troubles intestinaux liés à la gravidité sont une cause fréquente de colibacillémie que vient parfois compliquer une pyélonéphrite. Il serait donc intéressant de chercher si les cholécystites de la grossesse sont dues au colibacille et dans quelles proportions. Nous voyons enfin par cette observation, premièrement l'élimination à la fois biliaire et urinaire du colibacille, secondement le caractère passager de la colibacillose biliaire s'opposant à la fixation du même microbe par les voies urinaires par suite de l'état gravidique. Nous pourrions nous expliquer également par ce cas l'absence de colibacillose biliaire chez les colibacilluriques

que nous avons observés seulement après la période aiguë.

2° Présence permanente,

A. Au cours de la lithiasé.

Se groupent les faits les plus fréquents. Nous étudions successivement les cholécystites, les angiocholites, enfin le chapitre plus discuté des hépatites de la lithiasé.

a) Dans la cholécystite lithiasique, le colibacille est l'un des germes le plus fréquemment retrouvé tant à l'intervention que par le tubage du duodénal. D'après certaines statistiques importantes, portant sur des centaines de cas, le colibacille se rencontrerait dans la proportion de 23 à 30 %. Quoi qu'il en soit, le colibacille ne réalise pas de formes cliniques spéciales. On l'observe au cours de cholécystites aiguës suppurées et de cholécystites chroniques. Nous croyons cependant intéressant de rapporter l'observation suivante de cholécystite subaiguë colibacillaire.

Obs. II, Bor..., le malade entre à l'Hôtel-Dieu le 12 décembre 1931 pour des crises douloureuses hépatiques. L'affection évolue en trois phases bien distinctes.

La première s'échelonne entre 1906 et 1911. Durant ces cinq ans, le malade accusait des crises douloureuses répétées irrégulièrement mais assez fréquemment et caractérisées par une douleur brusque de la région hépatique, sans irradiations, avec des vomissements bilieux. Ces crises duraient de une à six heures. Elles n'ont pas nécessité l'interruption du travail. Elles n'ont jamais occasionné de fièvre ni d'ictère. Leur terminaison était assez brusque.

Puis, de 1911 à 1931, la santé a paru se rétablir complètement. Aucune crise n'est survenue, le malade ne ressentait

qu'un peu de lourdeur épigastrique après le repas. Il n'avait aucun trouble intestinal important, ni constipation, ni diarrhée.

La troisième phase a débuté en septembre 1931 par une crise violente. A cette date, le malade ressent brusquement une douleur aiguë, siégeant sous le mamelon droit, irradiant vers le creux épigastrique mais non vers l'épaule. En même temps apparaissent des nausées et quelques vomissements formés presque uniquement de bile. La température s'élève à 39°. Cette crise, est de courte durée et cesse au bout de six heures, laissant seulement le malade un peu fatigué. Le médecin consulté le lendemain constate de la sensibilité vésiculaire et du subictère des conjonctives. Le malade reprend alors son travail mais présente ensuite trois crises analogues qui tendent à se prolonger. La dernière date de quinze jours et a duré trente-six heures. L'examen est pratiqué à l'entrée à l'hôpital. Le malade ne souffre plus du tout, mais garde de sa dernière crise un peu de subictère des conjonctives. Il paraît assez fatigué et accuse un amaigrissement de six kilogs depuis le mois de septembre. A la palpation de l'hypochondre droit, on sent dans la région vésiculaire une masse ovoïde, du volume d'une orange, lisse, rénitente, mobile avec la respiration et surtout complètement indolente. Les examens répétés, la pression ne déterminent pas le moindre mouvement de défense, pas le moindre arrêt de la respiration abdominale.

Le tubage duodénal ramène une bile jaune assez foncée sans caractères macroscopiques particuliers. On ne peut obtenir de bile B après injection intra-veineuse d'hypophyse. L'examen après centrifugation et coloration au gram montre, une quantité énorme de colibacilles presque à l'état de pureté. Les cultures donnent un colibacille mobile, rougissant la gélose lactesée tourneselée, faisant fermenter le glucose, ne liquéfiant pas la gélatine, mais faisant *noircir la gélose au plomb*, contrairement au bacille typique.

Il n'existe pas de colibacillurie et l'hémoculture reste négative.

Le diagnostic de cholécystite lithiasique est confirmé par la radiographie sur laquelle on voit deux images nettes de calculs biliaires, arrondis, volumineux.

L'intervention est pratiquée le 23 décembre et la vésicule biliaire est enlevée. Celle-ci du volume d'une orange, de coloration blanchâtre est libre de toute adhérence péritonéale. Elle est remplie d'un pus très liquide, très légèrement teinté de bile. Les deux calculs vus à la radiographie sont retrouvés, l'un siège dans le bas-fond de la vésicule, l'autre au col où il est enchatonné et où il obstrue complètement l'orifice du canal cystique. A l'examen microscopique du pus, on constate de nombreux polynucléaires altérés et quelques bacilles Gram négatif et cocci Gram positif. Les cultures de différenciation permettent d'isoler un colibacille exactement comparable à celui de la bile recueillie par tubage, *faisant noircir la gélose au plomb*.

Il faut noter enfin qu'à l'intervention le foie était d'aspect cirrhotique en se souvenant que les crises douloureuses étaient accompagnées de subictère.

Deux mois plus tard, un nouveau tubage montre encore une quantité considérable de colibacilles dans la bile, malgré l'ingestion d'urotropine.

Cette observation présente un grand intérêt clinique en raison de la torpidité et de l'indolence avec laquelle cette infection a évolué en dehors des crises. Ici, la colibacillose est venue compliquer une lithiasie ancienne qui était restée ignorée. Étant donné la symptomatologie clinique on était en droit de penser à une cholécystite hydro-pique et non purulente. Tous les degrés peuvent donc exister suivant la virulence des germes et la résistance du malade. De plus, l'identité du microbe trouvé dans la vésicule et dans le liquide de tubage montre une fois de plus que l'on peut attacher de l'importance à la recherche du colibacille biliaire par le tubage duodénal. Enfin, la vésicule étant exclue, la bile et les germes qu'elle contenait provenaient du cholédoque et de canaux hépatiques. L'infection avait donc dépassé la vési-

cule pour se fixer dans la voie biliaire principale, comme le prouve encore le deuxième tubage fait deux mois après l'intervention. C'est à cette infection profonde que correspondaient probablement les poussées de subictère et peut-être les lésions hépatiques observées à l'intervention. L'hépatite résiduelle de la cholécystite serait ainsi fonction de la bactériocholie persistante.

Mais ces formes suppurées aiguës ou chroniques ne sont pas les seules formes de cholécystite lithiasique compliquée de colibacillose. Le plus souvent, on observe la cholécystite scléro-atrophique. Il est difficile de préciser dans quelle mesure les lésions sont dues à la lithiasie ou à l'infection. Mais cliniquement, on peut de toute évidence rattacher à celle-ci les poussées douloureuses et fébriles, parfois accompagnées de subictère qui sont l'apanage de ces formes chroniques. Nous n'insisterons pas sur les symptômes de cette affection depuis longtemps connue.

b) Angiocholites. — Bien connues par les travaux des écoles GILBERT et CHAUFFARD, elles sont une complication fréquente de la lithiasie dont elles aggravent considérablement le pronostic. On sait qu'elles se traduisent par des signes généraux plus ou moins importants, souvent l'angiocholite constitue un foyer d'infection profond, d'où les germes peuvent disséminer dans tout l'organisme. C'est le cas d'une observation rapportée par MENETRIER et BRODIN. Il s'agissait d'une femme atteinte de coliques hépatiques depuis sept ans et qui venait à l'hôpital à l'occasion de l'une d'elles. La région hépatique était douloureuse, il existait du subictère et

la température vespérale s'élevait à 40°. Une hémoculture pratiquée à ce moment donna un colibacille typique à l'état de pureté. D'autres observations analogues ont été publiées en particulier par EHRET et par BLUMENTHAL et HAMM, terminées par la guérison. Il existe également des cas de septicémie colibacillaire à point de départ angiocholique qui se sont terminés par la mort. Ces observations déjà anciennes ont montré que la fièvre qui accompagne les angiocholécystites, fièvre hépatalgique de Charcot, fièvre bilio-septique de Chauffard, traduisait souvent un état de septicémie colibacillaire.

c) Hépatites. — Le chapitre des hépatites de la lithiase est un sujet très à l'ordre du jour sur lequel des travaux récents ont de nouveau attiré l'attention. Leur pathogénie reste encore sujette à discussion. On ne saurait admettre le seul rôle de la stase biliaire pour leur apparition. En effet, en clinique les hépatites avec ou sans ictère que l'on observe au cours de la lithiase, se voient parfaitement au cours de cholécystites calculeuses sans oblitération de la voie principale, comme le prouvent les observations publiées par CAROLI dans sa thèse.

Si nous reprenons les observations d'hépatites lithiasiques l'infection y est constante et l'on sait quelle fréquence celle-ci est causée par le colibacille au cours de la lithiase.

Tout d'abord parmi nos observations personnelles, l'étude du cas Bor... (obs. II), déjà rapporté de cholécystite avec infection biliaire à colibacille et hépatique macroscopique, enfin les deux observations que nous allons maintenant rapporter, nous montrent l'association de

lésions hépatiques et d'infection de la bile par le colibacille.

Obs. III. M. Mor.... 45 ans contremaître dans une fabrique de confiserie, entre à l'Hôtel-Dieu le 28 octobre 1931, pour un ictère variable et fébrile datant du mois de juillet précédent.

Le début de la première crise remonte à la fin de février 1931. A cette date le malade est réveillé brusquement à 2 heures du matin, par une douleur très violente siégeant dans l'hypocondre droit et irradiant à gauche en barre épigastrique. En même temps apparaît un frisson violent, le malade a la sensation d'avoir une fièvre très élevée qu'il ne contrôle pas par le thermomètre. Le lendemain il reste alité. Le médecin constate une augmentation de volume du foie et du subictère des conjonctives. Les selles sont décolorées et les urines foncées.

L'évolution de cette première crise est bénigne. Les douleurs se calment sous l'influence du repos et des compresses chaudes, le teint s'éclaircit rapidement et le malade peut reprendre son travail au bout d'une semaine environ. Il ne conserve pas trace de cet incident : pas d'anorexie, pas de dégoût des graisses, pas d'état saburral des voies digestives.

La deuxième crise, celle qui amène le malade à l'hôpital débute à la fin de juin 1931 d'une façon absolument analogue à la première, par une douleur brusque et violente de l'hypocondre droit, irradiant vers l'hypocondre gauche et un grand frisson. Mais il se développe les jours suivants un ictère franc avec coloration des téguments, selles mastic et urines foncées. En même temps existent des troubles digestifs importants, en particulier l'anorexie est très accusée.

Les phénomènes aigus régressent en une semaine environ, mais l'ictère quoique diminué n'a jamais disparu complètement depuis cette date. De plus à intervalles irréguliers, en moyenne tous les huit ou dix jours, apparaît une crise douloureuse plus ou moins violente pendant laquelle la température s'élève, l'ictère s'accroît, accompagné de prurit. Ces crises durent de une à quelques heures, leur terminaison est rapide, laissant au malade pendant quelques jours une sensation de fatigue et d'état saburral des voies digestives.

Pendant ces quelques mois l'état général est notablement touché, l'amaigrissement atteignant onze kilogs.

C'est alors que le malade vient consulter le docteur Libert qui le fait entrer dans le service du Professeur Carnot à l'Hôtel Dieu le 28 octobre 1931. A cette date le malade qui a eu sa dernière crise quelques jours auparavant est franchement jaune. Les matières sont décolorées, les urines sont foncées et contiennent des pigments et des sels biliaires.

Le foie est gros ; il déborde de deux travers de doigts le rebord costal. Sa surface est lisse, sa consistance plus dure que la normale. Il existe une sensibilité généralisée à toute la glande, mais pas de point douloureux vésiculaire ni cholédocien.

La rate est un peu augmentée de volume. Elle est perceptible sur trois travers de doigt.

Par ailleurs les autres organes ne présentent rien d'anormal. L'état général paraît sérieusement touché. Le malade a l'aspect fatigué et très amaigri. La température est à 37° le jour de l'entrée.

Le tubage duodénal est pratiqué deux jours après, le 30 octobre. Il ne s'écoule pas une goutte de bile A pendant une 1/2 heure. A ce moment nous injectons par voie intra-veineuse 2 cc. d'extrait hypophysaire et un quart d'heure plus tard une bile B très foncée apparaît. Nous recueillons ainsi très rapidement 20 cc. puis l'écoulement se tarit complètement. Après centrifugation le culot est examiné : on y remarque des cristaux de cholestérine abondants, quelques polynucléaires et de nombreux microbes avec prédominance de bacilles immobiles à Gram négatif. Les cultures de différenciation montrent qu'il s'agit d'un paracolibacille.

En même temps que le tubage duodénal nous pratiquons une hémoculture et une culture des urines. Aucune colonie ne s'y développe.

Ces divers examens nous prouvaient donc l'existence d'une infection biliaire très accentuée, sans septicémie ni participation de l'appareil urinaire. Le diagnostic le plus probable paraissait donc celui de lithias cholédocienne, compliquée d'angiocholite.

On institue alors un traitement médical de désinfection biliaire, régime lacté, lavement froid. Pendant quatre jours le malade absorbe 10 grs. de bicarbonate de soude par la bouche. Cependant la température reste subfébrile aux alentours de 37° 5, 37° 8. Le 7 décembre le malade présente même une recrudescence à 38° 6. Mais surtout le 15 apparaît une grande crise fébrile à 39° 4 accompagnée de douleurs de l'hypocondre droit. Les jours suivants la température reste au-dessus de 38°, l'ictère s'accroît et les matières sont décolorées. C'est dans ces conditions qu'est pratiqué le second tubage duodénal qui ne ramène pas la moindre goutte de bile ni avant ni après instillation de sulfate de magnésie.

Le 17 décembre le malade commence à prendre de l'urotropine à la dose de 1 gr, 50 par jour. La température descend progressivement, le malade a l'impression que sa dernière crise l'a soulagé. Au bout d'une quinzaine de jours la température est à 37°, les téguments se sont partiellement décolorés, l'état général est meilleur.

Un troisième tubage permet de recueillir de la bile A et de la bile B après hypophyse, où les colibacilles sont toujours aussi abondants.

Le 2 janvier, une cure d'insuline à petites doses (5 unités par jour pendant 7 jours), améliore encore l'état général. Le malade notablement amélioré mais encore nettement ictérique demande à sortir le 9 janvier.

Depuis lors le malade est revu le 2 et le 23 février. L'amélioration se maintient. Aucune crise ne s'est renouvelée mais les téguments restent colorés. La bilirubinémie, dosée par notre collègue Busson, monte au chiffre élevé de 75 milligrammes 0/00.

Deux nouveaux tubages ne montrent aucune différence dans la formule microbienne de la bile, l'un de ceux-ci ayant été pratiqué à la suite d'une cure de bicarbonate (15 grs. par jour pendant 15 jours). De plus c'est dans la bile B de l'un de ces tubages que nous trouvons avec le Docteur Dumont les cellules lipodiques décrites plus haut.

Le 15 avril, l'état est stationnaire. Il n'y a pas eu d'accès fébrile depuis maintenant 4 mois, les forces sont revenues, le

poids est augmenté. N'étaient la coloration des téguments et les résultats du tubage, le malade pourrait se croire guéri.

Il semble donc que le calcul ait pu être expulsé lors de la dernière crise, et que l'infection biliaire ait été atténuée par l'ingestion d'urotropine. Dans ces conditions, le malade, ne se décide pas encore à l'intervention chirurgicale.

Cette observation nous a paru intéressante à signaler, premièrement à cause de la colibacillocholite prolongée, analogue aux observations citées plus haut, secondement à cause des résultats du tubage qui nous a permis de suivre l'infection biliaire, et de trouver des cellules lipoïdiques, fait qui doit être assez rare. Enfin au point de vue pronostic le tubage permet de rester sur la plus grande réserve. En effet l'infection persiste, coexistant avec l'hépatite que signe l'ictère chronique.

Obs. IV. Mme Béz..., 53 ans, entre le 18 novembre 1931, salle sainte Madeleine, envoyée par son médecin pour un ictère par rétention.

Le début des accidents remonte à 1927. A cette époque elle commence à accuser des *douleurs* siégeant au creux épigastrique, irradiant à l'épaule gauche et à l'espace interscapulaire. Ces douleurs sont extrêmement irrégulières dans le temps, survenant à n'importe quel moment de la journée, sans aucun rapport chronologique avec les repas. Elles ne s'accompagnent ni de vomissements, ni de nausées, ni de frissons. Cependant la température, mesurée plusieurs fois, s'élevait à 39°, et la céphalée était toujours vive. Pendant toute cette période, qui dure environ 5 semaines, la malade ne remarque aucune coloration jaune des téguments ni des muqueuses.

Pendant les deux années qui suivent, il y a une sédation presque complète de ces phénomènes. Cependant quelques crises douloureuses légères apparaissent à intervalles irréguliers, elles ne dépassent jamais 5 jours de durée.

En janvier 1930, au contraire survient une crise plus violente même que la première. Les douleurs présentent les mêmes caractères, il existe de la fièvre, mais de plus on voit apparaître

un ictère franc cholurique, avec décoloration des matières. Ces accidents évoluent pendant un mois 1/2. Au bout de ce temps l'ictère a disparu, mais la malade souffre encore et l'état général reste précaire. On décide alors une intervention qui a lieu en octobre 1930. Le chirurgien enlève la vésicule biliaire dans laquelle se trouvaient, paraît-il, 38 calculs. Les suites opératoires sont longues, le drainage biliaire étant maintenu 7 mois. Après cette intervention, les douleurs disparaissent, mais l'état général reste touché. D'ailleurs cette amélioration fonctionnelle est de courte durée. Dès avril 1931, la malade accuse de nouveau des crises douloureuses, accompagnées d'accès fébriles et d'ictère. La dernière de ces crises remonte à la fin d'octobre 1931. Elle est particulièrement longue et douloureuse et le médecin traitant adresse la malade à l'Hôtel-Dieu où elle entre le 17 novembre.

A l'examen, on se trouve en présence d'une malade visiblement amaigrie et très asthénisée. Elle doit rester alitée complètement depuis trois semaines.

L'ictère évident, présente tous les caractères du type par rétention. Les téguments et les muqueuses sont fortement colorés. Les matières sans être franchement mastics sont jaune pâle, les urines foncées, contenant des pigments et des sels biliaires. Il existe un prurit assez intense mais pas de bradycardie.

Cet ictère s'accompagne des troubles digestifs habituels, état saburral, anorexie, constipation.

A la palpation de l'abdomen, le foie ne semble pas augmenté de volume ni très douloureux. Il existe un simple endolorissement de tout l'hypocondre droit. La rate n'est pas perceptible.

Le reste de l'examen organique est négatif.

Quelques examens de laboratoire sont pratiqués les jours suivants. L'urée sanguine est de 0 gr. 25 p. 1000, le Wassermann est négatif. Une numération globulaire met en évidence une anémie à 3.770.000, avec leucocytose à 10.000, dont 70 % de polynucléaires.

On met alors en œuvre un traitement de désinfection biliaire par l'hexaméthylène tétramine, à raison de 1 gr. par jour.

En résumé, on se trouve en présence d'une malade lithiasique ancienne atteinte d'un ictère par rétention, avec de la fièvre et mauvais état général. La lithiasie cholédocienne probable est encore confirmée par la radiographie, qui montre deux ombres arrondies de volume inégal, situées exactement sur la ligne médiane, ainsi que par l'évolution ultérieure des accidents.

Les jours suivants la température est peu élevée oscillant aux environs de 37° 5. Le 27 novembre à la suite d'un tubage duodénal avec instillation de sulfate de magnésie, la malade présente le soir une ascension de température à 39°, avec des douleurs de l'hypocondre droit. Ces phénomènes s'amendent en deux jours. L'ictère diminue ensuite un peu d'intensité.

A partir du 2 décembre l'hexaméthylènetétramine est administrée par voie intraveineuse pendant une semaine.

Le 7 décembre nous faisons le tubage duodénal. Il ne s'écoule pas de bile spontanément mais l'injection d'extrait hypophysaire nous permet de recueillir 20 cc. d'une bile assez pâle où l'on reconnaît sur la fin de gros flocons muqueux. A l'examen direct on trouve du mucus en abondance, des cristaux de bilirubinate de chaux, et de cholestérine, ainsi que de nombreuses bactéries. Les cultures de différenciation permettent d'isoler un colibacille typique.

Ces résultats confirment donc le diagnostic de lithiasie et d'infection biliaire.

A noter que l'hémoculture et l'ensemencement des urines, ce même jour sont négatifs.

Le 11 décembre, un nouveau tubage avec instillation de sulfate de magnésie, provoque encore une crise douloureuse et fébrile avec accentuation de l'ictère pendant trois jours.

Le 31 décembre on administre par voie buccale du vaccin colitique. A cette date on constate pour la première fois une augmentation de volume du lobe gauche hépatique qui est très douloureux.

Pendant tout le mois de janvier l'état reste stationnaire, la malade accusant trois crises nouvelles. On institue alors un traitement d'insuline, à raison de 10 puis de 20 unités par jour et destiné à préparer la malade à une nouvelle intervention.

Celle-ci est pratiquée le 15 février 1932 à l'anesthésie locale. Elle est rendue extrêmement délicate par un magma d'adhérences qui enserre tout le carrefour duodéno-biliaire. Deux calculs obturant le cholédoque sont enlevés. Un drain est laissé en place.

La malade succombe le lendemain matin, au milieu de phénomènes d'agitation intense et de dyspnée. Le foie et la région sous-hépatiques sont enlevés quelques heures après et fixés au formol.

La dissection de la pièce permet de voir qu'il existe 1° un calcul obstruant le canal hépatique, 2°, une fistule reliant le canal hépatique gauche au genu superius du duodénum. Le foie présente des lésions d'hépatite lobulaire.

La culture des calculs enlevés à l'intervention, nous a permis d'isoler le colibacille au milieu d'une quantité considérable d'autres bactéries.

Nous voyons donc par cette observation une infection biliaire de très longue durée au cours d'une obstruction calculeuse de la voie principale. Il ne semble pas douteux que cette infection ait joué un rôle important dans la pathogénie des lésions hépatiques qui ont été découvertes.

Cette hypothèse a été confirmée par FLINT qui frappé par l'existence de lésions hépatiques coexistant avec des cholécystites, a pratiqué au cours d'interventions la culture de la paroi vésiculaire, de la bile et d'un fragment de tissu hépatique. Sur 9 cas de colibacillose biliaire, les cultures hépatiques se sont montrées positives deux fois, en montrant le colibacille associé à l'entérocoque ou au staphylocoque.

Les observations rapportées par CAROLI dans sa thèse confirment cette manière de voir. Cliniquement il existait toujours des signes patents d'infection dans la majeure partie des cas. Quoique l'étude bactériologique n'ait pas été faite systématiquement toutes les fois, il est

permis de penser que le colibacille s'y rencontrait dans une forte proportion, si l'on se rappelle la fréquence avec laquelle ce germe est retrouvé dans les accidents infectieux de la lithiase. C'est à cette conclusion que s'arrêtait CAROLI, après avoir montré le caractère inflammatoire des lésions étudiées, lésions de trois ordres, d'hépatite inter-lobulaire et périportale, d'hépatite capsulaire et sous-capsulaire, enfin d'hépatite lobulaire.

Enfin les expériences de PETERMANN et PRIEST ont montré que des lésions infectieuses de la vésicule pouvaient se propager au foie pour y déterminer de l'hépatite. Ces auteurs ont procédé de la façon suivante sur le chien. Après ouverture de l'abdomen ils prélevaient un fragment de parenchyme hépatique qui était examiné et cultivé. Ils s'assuraient ainsi de l'intégrité du foie. Puis après ligature du cystique et des vaisseaux vésiculaires, ils injectaient dans la vésicule une culture de colibacilles ou de streptocoques. Ils déterminaient ainsi de façon constante des lésions d'hépatites, où la culture révélait la présence des germes de l'infection vésiculaire. Les lésions causées par le streptocoque étaient toujours plus graves que celles dues au colibacille.

Nous voyons donc que l'étude anatomo-clinique, aussi bien que l'expérimentation inclinent à voir dans l'infection biliaire et particulièrement dans l'infection à colibacilles, une cause importante d'hépatites de la lithiase.

B. En dehors de la lithiase.

Le rôle et la fréquence du colibacille sont plus discutés. La première étude d'ensemble de la cholécystite non

lithiasique date de la thèse de LONGUET en 1896. Ces travaux furent poursuivis surtout en Allemagne et en Amérique, où, grâce à la radiologie et au tubage duodénal les auteurs purent mettre en évidence sa fréquence. En France, la question fut surtout étudiée par CHIRAY et ses élèves ainsi que par BRULE et GARBAN grâce aux techniques modernes de diagnostic des affections de la vésicule. Tous ces auteurs tant français qu'étrangers ont insisté sur le rôle important que jouent les troubles digestifs et en particulier la stase caecale dans l'étiologie de cette affection. Dès lors, il était logique de penser que l'on rencontrerait comme agents causals des germes d'origine intestinale. C'est ce que semblèrent confirmer les premières études sur la bile recueillie aseptiquement à l'opération. Dans près de la moitié des cas, il fut trouvé du colibacille ou de l'entérocoque à l'état pur ou associé. Mais les travaux plus récents d'ALVAREZ de GUNDEMANN vinrent modifier ces idées premières, en employant une méthode un peu différente. Au lieu de cultiver le liquide vésiculaire, ces auteursensemencèrent leurs milieux avec des fragments de paroi vésiculaire. Dans ces conditions, non seulement ils eurent des résultats positifs là où le liquide vésiculaire était stérile, mais encore ils obtinrent des statistiques où le colibacille jouait un rôle beaucoup plus restreint. Au contraire, le staphylocoque fut trouvé dans une proportion importante, 60 % des cas pour 12 % du colibacille.

Il y a donc une opposition entre les résultats fournis par la culture de la bile et par celle des parois mêmes de la vésicule. Dans les cas indubitables qui persistent ce-

pendant de cholécystite colibacillaire, le germe provient selon toutes probabilités par voie sanguine. Pour certains auteurs américains, il serait même apporté à la vésicule non par la bile, mais directement par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Pour expliquer la persistance et la fixité de l'infection, BB. VINCENT LYON a émis l'hypothèse ingénieuse des cercles vicieux, amenant des réinfections successives. Il ne nous a pas été possible dans les cas que nous avons observés de saisir la phase bacillémique de l'infection, soit, comme il est probable, que cette phase soit extrêmement passagère, soit que l'infection reste limitée à la circulation porte. Toutes les hémocultures que nous avons pratiquées chez des sujets présentant du colibacille dans leur bile sont restées négatives.

Nous insisterons peu sur les signes cliniques de la cholécystite chronique, non lithiasique qui a été décrite en France très minutieusement par CHIRAY. Cet auteur met en relief surtout les signes fonctionnelsextra-vésiculaires qui sont prépondérants et sont caractérisés par des phénomènes gastriques et intestinaux et des troubles de l'état général. Tous ces symptômes pourraient égarer le diagnostic si l'on ne recherchait pas systématiquement le point douloureux vésiculaire et si l'on ne demandait pas une confirmation à la radiologie ou au tubage duodénal. Il ne faut pas manquer non plus chez ces malades de rechercher la colibacillurie, avec ou sans pyurie, qui pour BRULÉ et GARBAN coexisterait souvent. GOIFFON, après HEITZ-BOYER, insiste sur la fréquence du parasitisme intestinal chez ces malades. Nous pouvons à ce sujet rapporter les observations suivantes :

Obs. V. Mme Va..., 55 ans, entre à la salle Sainte Madeleine le 10 décembre 1931 pour des douleurs hépato-vésiculaires et des névralgies cervicales.

Bien portante jusqu'à 35 ans, c'est à cet âge, il y a 20 ans, qu'elle commence à souffrir dans l'hypocondre droit. Ces douleurs siègent dans la région vésiculaire, irradiant vers le dos et l'épaule droite. Elles sont très irrégulières dans le temps avec un horaire très capricieux, non calmées par de nouveaux aliments ni par les alcalins, souvent influencées par le régime suivi. La malade remarque en particulier que l'ingestion de mollusques (moules, huîtres), ou de crustacés, les provoquent à coup sûr et très violentes. La crise dure une journée environ, se calmant dans la nuit et laissant le lendemain une grande lassitude et une migraine intense. Ces troubles s'accompagnent d'une constipation opiniâtre que d'ailleurs la malade ne cherche pas à soigner. Leur répétition se fait avec une assez grande fréquence durant plusieurs années mais ce n'est qu'il y a quinze ans qu'apparaît la première crise caractérisée de colique hépatique.

Son début est soudain par une douleur vive dans la région vésiculaire, irradiant à l'épaule droite, ne s'accompagnant pas de vomissements, et qui dure une demi-heure environ pour s'atténuer ensuite petit à petit. La malade présente ainsi trois crises en cinq mois au début de 1922.

C'est vers cette même époque que ce déclanchent les premiers accidents névralgiques de la face, accompagnés de vertiges et de crises d'amnésie. Plusieurs Wassermann pratiqués alors sont totalement négatifs. Ces névralgies n'ont depuis lors jamais disparu complètement.

En 1905, les douleurs de l'hypocondre droit se font plus violentes, l'appétit diminue et la malade maigrit. Mais surtout elle présente du melaena en assez grande quantité et, après examen radiologique, le diagnostic d'ulcus gastrique est porté. Après échec du traitement médical habituel, régime, pansements gastriques au kaolin, une intervention chirurgicale est décidée. Celle-ci est pratiquée par le docteur Sauvé et consiste en une gastro-entérostomie. Cette intervention amène une sédation des accidents douloureux abdominaux

pendant un an environ, mais par contre les névralgies faciales s'accroissent et s'étendent à la région cervicale droite.

En 1927, la malade se plaignant à nouveau de ses douleurs abdominales subit une seconde intervention par le docteur Pauchet, qui fait une résection pylorique suivie d'une amélioration manifeste. Par contre les névralgies cervicales deviennent de plus en plus tenaces. Ce sont des douleurs irradiant vers l'épaule et le bras droit, continues avec des exacerbations paroxystiques, que calment seules la morphine et les injections intradermiques de novocaïne. Tous les Wassermann pratiqués encore à cette époque restent négatifs.

Depuis 1929 enfin la malade se plaint à nouveau de la région hépato-vésiculaire. Elle n'accuse pas de grande crise de colique mais de douleurs irrégulières, d'intensité moyenne et qui passent au second plan en raison de l'acuité des névralgies. Ces accidents présentent les mêmes caractères de siège et d'irradiations qu'à leur début. La constipation reste habituellement opiniâtre.

En février 1931, la malade entre à l'Hôtel-Dieu, salle Sainte Martine, où tous les traitements essayés, aspirine, gardénal, naïodine, sont impuissants à calmer les névralgies. Plusieurs Wassermann sont encore négatifs.

En décembre 1931 enfin, la malade est passée salle Sainte Madeleine, pour être examinée et traitée au point de vue digestif et hépatique.

On se trouve alors en présence d'une malade non amaigrie, mais fatiguée par ses névralgies continuelles. L'examen de l'abdomen montre la cicatrice épigastrique médiane de ses opérations antérieures. Le foie n'est pas gros, le point vésiculaire est sensible. La vésicule biliaire ne peut être perçue.

La rate n'est pas augmentée de volume. Les réflexes sont normaux, les pupilles réagissent à la lumière et à la distance. Il n'existe pas de troubles objectifs de la sensibilité sur le territoire des névralgies.

L'examen radiologique montre que la portion verticale de l'estomac se remplit seule, par suite de la pylorectomie. Le passage est rapide dans l'anse jéjunale, mais il existe un arrêt à environ douze centimètres, dû probablement à une adhérence.

Le tubage ramène une trentaine de cc. de bile A, pas de bile B, après injection d'hypophyse. Ces échantillons où l'on discerne d'assez nombreux flocons contiennent des cellules pavimenteuses, et de nombreux microbes, cocci et bacilles, parmi lesquels on isole par la culture un paracolibacille immobile.

L'hémoculture et l'ensemencement des urines restent négatifs.

Le 20 janvier 1932, a lieu l'intervention. Le chirurgien trouve une vésicule exclue, peu augmentée de volume et pratique une cholécystectomie. Le contenu est un peu trouble et un paracolibacille y est décelé.

Les suites opératoires sont compliquées d'une broncho-pneumonie, qui dure une quinzaine de jours.

La malade revient à Sainte-Madeleine le 21 février. Les douleurs abdominales ont cessé complètement, la plaie opératoire est cicatrisée.

Les névralgies sont au contraire très violentes. Le 7 avril devant la persistance des phénomènes névralgiques, on pratique de nouveau les réactions sérologiques de la syphilis. Contrairement aux examens précédents le Wassermann dans le sang est positif. Le liquide céphalo-rachidien, clair, contient 0,6 lymphocytes, mais 0 gr. 67 d'albumine p. 1000. Le Wassermann y est positif totalement.

Parallèlement à ces réactions, la radiographie du cou montre des images en bec de perroquet au niveau des vertèbres cervicales.

On institue alors un traitement de cyanure de mercure (1 cgr. par jour intraveineux), et une série de chrysalbine, qui jusqu'ici n'ont pas procuré de soulagement à la malade.

Le 25 avril, le deuxième tubage est pratiqué. On recueille facilement 30 cc. de bile A claire. L'injection d'extrait hypophysaire ne donne pas de bile B. A l'examen après centrifugation, on trouve de nombreux microbes, cocci et bacilles à Gram positif et négatif, quelques polynucléaires, et d'assez nombreuses cellules pavimenteuses. Les cultures de différenciation, ne révèlent aucun colibacille.

Cette observation est à rapprocher de l'observation II rapportée plus haut, en raison de la torpidité de la cholécystite

colibacillaire, avec exclusion de la vésicule. Malgré la formation de la cavité close, il ne s'est pas développé d'accidents aigus. De plus comme dans la précédente observation, l'infection n'était pas limitée à la vésicule, mais frappait également la voie biliaire principale, d'où provenait nécessairement la bile recueillie par le tubage. Mais ici l'infection colibacillaire sans doute moins profonde, n'a pas persisté après l'intervention.

Obs. VI. — Bar... Il s'agit d'un homme âgé de 22 ans, cantonnier qui entre à l'Hôtel-Dieu le 2 décembre 1931 pour des troubles intestinaux.

En 1918, alors qu'il était au Maroc, ce malade fait une crise dysentérique qui dure 15 jours. La recherche des amibes dans les selles reste négative. Le malade est mis au régime de bouillon de légumes et prend des pilules d'opium. La guérison survient au bout de 15 jours.

En 1924, quatre ans après son retour en France, il présente une crise violente d'entérite avec coliques, selles diarrhéiques ne contenant ni glaires, ni sang. Sous l'influence de l'opium et du régime, cette crise s'atténue mais la guérison reste incomplète. Depuis cette date, le malade a trois ou quatre selles par jour liquides.

En juin 1931, apparaît une diarrhée abondante (7 à 8 selles par jour) parfois teintées de sang qui durent jusqu'à son entrée à l'hôpital. L'état général est atteint, le malade a maigri de 18 kilogs.

A son arrivée, le 2 décembre 1931, les selles sont très fréquentes (17 à 18 par jour), s'accompagnant de douleurs abdominales. C'est une diarrhée très liquide, sans glaires ni sang. Le malade est alors soumis au régime végétarien et à une cure de Stovarsol (0 gr. 50 par jour). Les selles diminuent de fréquence (6 par jour). Au bout de dix jours, une série de piqûres d'émétine est instituée (0,80 gr. au total) et le malade absorbe du bismuth à chaque repas. Les selles deviennent plus consistantes (3 ou 4 par jour). Enfin, on prescrit des cachets de pyréthrine et les selles redeviennent à peu près normales.

Au cours de ce séjour des examens de selles ont été prati-

qués au laboratoire ; il n'a pas été trouvé d'amibes dysentériques ; par contre, des lamblias s'y voient en grandes quantités.

Le tubage duodénal est effectué. La bile B est obtenue facilement ; son examen montre la présence de nombreux lamblias et de nombreux bacilles Gram négatif. A la culture il se développe beaucoup de colonies de colibacilles.

Donc, si les recherches récentes tendent à restreindre l'importance du colibacille dans les cholécystites non lithiasiques, il existe des cas non douteux où ce microbe joue un rôle dans un syndrome entéro-hépatique. Nous étudierons donc maintenant les relations qui peuvent exister entre celui-ci et le syndrome entéro-rénal et l'influence réciproque qu'ils peuvent avoir l'un sur l'autre en limitant notre travail à l'infection colibacillaire.

CHAPITRE VII

SYNDROME ENTÉRO-HÉPATIQUE ET SYNDROME ENTÉRO-RÉNAL

1. Influence du syndrome entéro-hépatique sur les infections urinaires.

Nous entendons par là les cas où le point de départ d'une infection urinaire à colibacille semble être une infection biliaire d'origine intestinale. Nous citerons tout d'abord une observation que nous devons à l'obligeance de notre maître, le Dr. HEITZ-BOYER :

Obs. VII. — Il s'agit d'une femme d'une cinquantaine d'années, qui vient consulter le Dr. H.B. à la fin de 1920 pour des douleurs lombaires droites et des troubles de cystite. Cette femme a déjà un passé pathologique chargé. Elle a été opérée il y a une dizaine d'années d'une hystérectomie subtotale qui lui a laissé des troubles endocriniens marqués. Depuis plusieurs années également, elle présente des phénomènes intestinaux sur lesquels elle attire l'attention et consistant en alternatives de diarrhée et de constipation et douleurs de la fosse iliaque droite. Les troubles urinaires sont apparus depuis six ans environ avec des périodes d'exagération sans toutefois jamais laisser de repos complet à la malade.

A l'examen celle-ci apparaît fatiguée et amaigrie. La paroi abdominale est flasque et presque inexistante au point de vue musculaire, d'où une ptose généralisée. Le rein droit en particulier est descendu et douloureux. Les urines sont troubles et contiennent des colibacilles. Le cathétérisme des urètres montre une capacité pyélique normale et l'absence de rétention.

Une radiographie abdominale est alors pratiquée, qui fait découvrir du côté droit une ombre arrondie suspecte, mais dont l'origine rénale peut être écartée grâce à la pyélographie. Le radiographe porte le diagnostic de concrétion épiploïque.

La malade est alors examinée par un médecin gastro-entérologue qui pratique une radioscopie du transit intestinal. Cet examen fournit un renseignement important en décelant une stase dans le colon droit.

Le Dr. H. B. entreprend alors le traitement habituel : d'une part, désinfection urinaire par des lavages de la vessie et du bassinot droit au nitrate d'argent et ingestion d'hexaméthylène tétramine ; d'autre part, régime et médication intestinale qui ont pour but de vaincre la stase colique droite et de provoquer des selles normales.

Ce traitement aboutit rapidement à une amélioration manifeste. Les troubles intestinaux et urinaires s'amendent. Les urines deviennent claires et ne contiennent plus de colibacilles. Cependant, la guérison est loin d'être complète car la malade présente encore de petites poussées de cystite. En 1922 et en 1925, en particulier, elle accuse deux crises assez violentes, qui cèdent aux lavages au nitrate d'argent. Mais c'est surtout à partir de 1926 que l'état s'aggrave : pendant les six premiers mois, la malade souffre de quatre crises de cystite violentes et prolongées. Cependant en juillet, les urines étant de nouveau aseptiques, l'état intestinal paraissant bon, la malade part se reposer à la campagne. C'est alors qu'après quelques semaines, au milieu d'août, en l'absence de tout trouble intestinal, elle présente des crises violentes à type septicémique. Le début est violent, par un grand frisson, et une ascension de température à 40°, des vomissements. Les signes de pyélocystite apparaissent ensuite. Cette phase aiguë ne dure que quelques jours et

va en s'estompant, quand quinze jours plus tard, l'état infectieux reparaît, plus brutal et plus prolongé que la première fois à tel point que le Pr. Widai consulté soulève l'hypothèse de typhoïde ou de paratyphoïde. Mais les examens de laboratoire restent tous négatifs à ce point de vue. L'état de la malade reste ainsi instable pendant les derniers mois de 1926 et l'année 1927. Si l'on suit les examens d'urines pratiqués pendant ce laps de temps, on observe des décharges microbiennes, tantôt colibacillaires, tantôt entéro-cocciques, se produisant à intervalles variables. Souvent, à deux jours de distance les urines sont une fois aseptiques et l'autre fois fourmillent de colibacilles et même d'entérocoques.

C'est alors que devant la persistance de cette infection urinaire, malgré l'état intestinal excellent à cette époque, l'hypothèse de cholécystite calculeuse se présente à l'esprit du Dr H. B. qui se souvient de l'ombre suspecte de faux-calcul rénal observée en 1920 sur la radiographie. De nouveaux examens aidés de la méthode à la tétraiodophtaléine confirment cette manière de voir, et l'opération est pratiquée le 20 décembre 1927. Le Dr. de Martel fait une cholécystotomie et enlève un calcul de la grosseur d'une bille. On profite de cette intervention pour ensemençer le liquide et un fragment de paroi de la vésicule : il pousse du colibacille en abondance.

Les suites opératoires sont d'abord normales pendant une semaine, le drainage biliaire fonctionnant parfaitement.

Le 27, à la suite d'un lavage de la vésicule avec une solution de sulfate de magnésie, se déclanche une crise aiguë de cystite, qui cède aux lavages au nitrate d'argent. On ne saurait trop insister sur la valeur quasi expérimentale de cette crise qui démontre l'origine biliaire des phénomènes vésicorénaux. En effet, le 8 et le 14 janvier, à la suite de manoeuvres identiques, deux crises de cystite à colibacille se déclanchent encore.

La malade sort de la clinique le 17 janvier bien guérie avec des urines claires et aseptiques. Depuis lors quelques poussées de colibacillurie se sont produites au début de 1928, mais plus espacées et sans phénomènes aigus. Depuis maintenant quatre ans, la malade reste guérie, et a une santé complètement transformée.

En résumé, voici une patiente qui présente pendant plusieurs années un syndrome entéro-rénal typique, avec crises de pyélonéphrite et de cystite répétées. Puis l'état intestinal soigné avec persévérance et méthode, s'améliore au point de revenir normal : et c'est alors que reparaissent, sans cause intestinale nette, en l'absence de toute imprudence de régime, deux poussées septicémiques graves, qui se caractérisent d'origine colibacillaire par la réapparition de phénomènes de cystite, de pyélonéphrite, avec la signature du bactérium coli dans les urines. Cette récurrence paraissait inexplicable, lorsque le souvenir d'une concrétion vue huit ans auparavant à une radiographie abdominale, fait penser à l'existence d'une cholécystite lithiasique, en dehors de tout phénomène local, vésicule non perceptible et non douloureuse. Les explorations particulières pratiquées confirment ce diagnostic, et on finit par convaincre la patiente de se faire débarrasser de son calcul vésiculaire. Celui-ci enlevé, tous les phénomènes disparaissent, l'infection colibacillaire n'a plus reparu, les urines sont restées depuis quatre ans aseptiques, et il n'y a plus eu de crise de cystite, encore moins de pyélonéphrite. L'état général est transformé, et l'on peut bien dire que la malade a été guérie, à la suite de la suppression de son foyer vésiculaire.

Il s'agissait donc bien d'une infection urinaire d'origine vésiculaire, et non plus intestinale : à un processus entéro-rénal avait donc succédé un nouveau processus infectieux celui-ci vésiculo-rénal : la vésicule était devenue, suivant l'expression d'HEITZ-BOYER, un « relai point de départ » de l'infection colibacillaire rebelle.

2. Influence du syndrome entéro-rénal sur l'infection biliaire.

Il n'est pas exceptionnel d'observer des poussées de subictère au cours des accès douloureux et fébriles de la pyélonéphrite. Rappelons tout d'abord l'observation de HANOT citée plus haut, où l'autopsie d'un malade mort d'ictère grave, consécutif à une crise de colique néphrétique, révéla de nombreux abcès biliaires des deux reins. Cette constatation, plus peut-être que l'hémoculture et la ponction du foie, montrent qu'on se trouvait probablement en présence d'accidents colibacillaires.

Personnellement, nous pouvons citer deux observations où une infection urinaire semble avoir retenti sur l'appareil hépato-biliaire.

Obs. VIII. — La première concerne la femme May....., 27 ans, servante de restaurant, entrée à l'hôpital Lariboisière le 13 janvier 1932. Son histoire est extrêmement complexe et nous nous efforcerons de la résumer.

En 1928, au sixième mois d'une grossesse, elle est atteinte d'une appendicite aiguë qui est opérée. Peu de temps après, elle accuse des douleurs à la miction, de la pollakiurie, et le médecin constate de la pyurie. Ces symptômes urinaires rétro-cèdent après l'accouchement de deux jumeaux, qui nécessite une césarienne. Cependant, elle se plaint de salpingite avec pertes abondantes, constipation qui nécessitent son admission à l'hôpital des Ménages où elle subit une salpingectomie gauche en mai 1929. Depuis lors, elle persiste à avoir des troubles urinaires, brûlures en urinant et fréquence des mictions, ainsi que des troubles digestifs caractérisés par de l'anorexie, des vomissements bilieux, surtout le matin et de la constipation.

En décembre de la même année (1929), elle présente une crise douloureuse qui débute brutalement par une douleur

dans la région lombaire droite, irradiant vers la cuisse et la région vésicale. En même temps, la température s'élève à 40°, les urines sont foncées, peu abondantes, mais ne contiennent ni sang, ni sable. Admise d'urgence à l'hôpital Beaujon, elle reçoit une piqûre de morphine et la crise cesse. Mais la température reste subfébrile entre 37°5 et 38°, et au bout d'une quinzaine de jours apparaît un ictère franc chlolurique avec décoloration des matières, qui dure environ un mois. On avait alors posé le diagnostic de cholécystite. En même temps, elle avait, paraît-il du pus dans les urines.

Elle sort de l'hôpital au bout de deux mois, en mars 1930, guérie, reprend son travail et garde un bon état général.

En janvier 1931, elle est hospitalisée de nouveau pendant un mois pour une poussée de salpingite droite qui est traitée par des injections de propidon.

Le 11 septembre 1931 ; en faisant un effort, elle ressent une douleur brusque dans la région lombaire, semblable à celle de la première crise mais sans irradiations. En même temps la température monte à 39°, des vomissements apparaissent. Le jour même, elle accuse de la pollakiurie (mictions tous les quarts d'heure) avec envie impérieuse d'uriner. A l'hôpital de Metz où elle est admise, on constate une pyurie importante. Le médecin la met au repos, prescrit de l'urotropine, et tout rentre dans l'ordre assez rapidement. Cependant, elle se plaint à intervalles irréguliers de petites crises douloureuses et pour l'une d'elles on l'adresse au Service d'urologie de l'hôpital Lariboisière où elle entre le 13 janvier 1932. Le 15, un prélèvement aseptique des urines révèle la présence d'une quantité considérable de colibacilles mais pas de pus.

A l'examen : on constate un rein droit ptosé, douloureux. Le foie n'est pas augmenté de volume, le point vésiculaire est un peu sensible à la pression. La rate n'est pas perceptible. L'abdomen est souple, un peu douloureux à la pression dans la région caecale. L'examen général montre une malade quelque peu amaigrie et du subictère des conjonctives. Un nouvel examen d'urines recueillies par cathétérisme bilatéral des uretères, dix jours après l'arrivée de la malade, ne révèle plus trace de colibacilles, ni à droite ni à gauche. C'est à cette date

que nous pratiquons le tubage duodénal. L'aspect de la bile n'offre rien d'anormal microscopiquement. Au microscope, on trouve des cellules pavimenteuses, de nombreux microbes vraisemblablement d'infection pharyngée, et quelques cristaux de bilirubinate de chaux. A la culture, il ne se développe aucune colonie de colibacille. L'hémoculture reste négative.

Dans cette observation, nous relevons donc une histoire nette de colibacillurie qui paraît la première en date ; avec poussées aiguës à l'occasion desquelles s'est développée une complication hépato-biliaire, attestée par l'ictère franc de 1930 et le subictère apparu au cours de crises ultérieures. A cette complication pourraient être rattachés certains troubles digestifs tels que l'anorexie et les vomissements bilieux. La cause de tous ces accidents est vraisemblablement la constipation dont souffrait déjà la malade lors de sa première grossesse et qui n'a fait que s'accroître avec les troubles génitaux annexiels, qu'elle a présentés ensuite. L'absence de colibacille dans la bile s'explique de deux façons. Ou bien le colibacille n'est pas fixé par l'appareil hépato-biliaire et n'apparaît que passagèrement au moment des crises. Ou bien le colibacille est fixé dans la paroi même de la vésicule et peut-être passe dans la bile pendant les poussées infectieuses. Quoi qu'il en soit il semble bien que chez cette malade on puisse parler d'un double syndrome urinaire et biliaire, le premier influençant le second.

Obs. IX. — La seconde observation a quelques points communs avec la précédente et c'est pourquoi nous la citons bien qu'elle s'éloigne de notre sujet au point de vue bactériologique. Le bacille identifié dans les urines est en effet un pneumobacille de Friedlander.

Il s'agit d'une femme, Quey..., de 31 ans qui entre à l'hôpital pour des crises douloureuses de l'hypochondre droit.

La première de ces crises remonte à sept ans. A cette époque, après des prodromes durant environ trois heures, et caractérisés par une sensation de lourdeur dans la région du flanc droit, la malade ressent en ce point une douleur brusque, sans irradiation, exagérée par le moindre mouvement. Cette crise cesse brusquement au bout de deux heures, laissant une sensation de bien-être et de soulagement. Depuis lors, la malade présente tous les trois ou quatre mois une crise semblable qui, dit-elle, est parfois suivie d'une légère teinte jaune des téguments. Dans l'intervalle, elle accuse quelques troubles digestifs, une sensation de lourdeur épigastrique après le repas, de la lenteur des digestions et de la somnolence post-prandiale.

Elle vient à l'hôpital parce que dans le courant du mois de décembre elle a eu deux crises particulièrement violentes avec fièvre à 38°.

A l'examen, on découvre un rein droit ptosé et très sensible à la pression ; les urines sont troubles. Il n'existe pas de troubles fonctionnels vésicaux. Il n'y a pas de subictère, mais le point vésiculaire est nettement sensible à la pression. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume. Par ailleurs, on note un signe d'Argyll, la malade ayant contracté la syphilis à l'âge de 20 ans.

Le tubage duodénal, ramène une bile claire ; l'épreuve de l'hypophyse provoque l'évacuation d'une bile B peu foncée et transparente. A l'examen microscopique, on ne trouve ni microbes ni cellules, mais de nombreuses granulations très fines de lipoides. Aucune colonie ne se développe en boîtes de Pétri sur gélose lactosée tournesolée.

Les urines prélevées par sondage aseptique contiennent du pus en moyenne abondance et des bacilles Gram négatif que les cultures de différenciation identifient comme un pneumobacille peu virulent (2/10 de cc. d'une culture sur bouillon en injection sous-cutanée ne provoquent aucune réaction chez la souris) .

Là encore il s'agit d'une infection urinaire chronique dont les poussées aiguës s'accompagnent de subictère et qui a eu un retentissement sur la vésicule biliaire.

Ces deux observations montrent donc la connexion qui peut exister entre deux affections urinaire et biliaire. Cette association est d'ailleurs loin d'être constante et chez deux malades atteints de pyélonéphrite colibacillaire, nous n'avons trouvé aucun signe biliaire et le tubage duodénal, fait cependant dans un cas trois jours après la défervescence, a été négatif.

3. Coexistence des deux syndromes entéro-hépatique et entéro-rénal.

Cette coexistence est fréquente, et pour HEITZ-BOYER, doit être soupçonnée toutes les fois que de petits signes hépatiques accompagnent un syndrome entéro-rénal. Ils auraient alors la même étiologie intestinale que celui-ci. C'est le cas de l'observation de Ros... que nous avons rapportée plus haut. Ici, les symptômes urinaires prédominaient et le syndrome entéro-hépatique n'a été révélé que par le tubage duodénal. Mais s'il y avait eu des réinfections successives ou une cause de stase biliaire, il est permis de supposer que des accidents plus sérieux se seraient déclarés.

Dans d'autres cas, au contraire, c'est le syndrome entéro-hépatique qui domine le tableau. Telle est l'observation rapportée par WIDAL, LÉMIERRE et BRODIN, en 1920, qui concerne un ictère au cours d'une septicé-

mie à colibacilles. Ici, la participation urinaire se bornait à une colibacillurie sans symptômes cliniques.

Ces faits montrent l'importance qu'il y a à lier l'examen de ces deux appareils au cours des infections aiguës à colibacille.

CHAPITRE VIII.

TROUBLES DIGESTIFS AU COURS DE LA COLIBACILLOSE BILIAIRE

Les troubles digestifs au cours des syndromes colibacillaires d'origine intestinale sont dominés par la notion de stase colique droite et iléale.

Les signes fonctionnels sont ceux de la constipation droite décrite par J.-Ch. Roux et consistent en rétention chronique avec débâcles diarrhéiques et douleurs dans la fosse iliaque droite. Les selles ne sont pas dures et sèches comme dans la constipation gauche mais au contraire, molles, pâteuses ou même franchement liquides. Parfois, il s'agit de fausse diarrhée où se reconnaissent des scybales au milieu de liquide d'hypersécrétion. Dans d'autres cas enfin, le malade présente de la colite muco-membraneuse.

GOIFFON insiste sur le fait que fréquemment cette stase colique droite s'accompagne de stase termino-iléale. Ce serait à cet endroit que se ferait le plus volontiers le passage trans-intestinal du colibacille. La preuve

de cette possibilité est fournie par les réactions générales que l'on obtient parfois par ingestion de vaccin colibacillaire à doses trop élevées.

Cette stase entraîne outre la bactériémie, une résorption toxique qui ne va pas sans retentir plus ou moins gravement sur l'état général. La langue est saburrale, l'haleine fétide, l'appétit capricieux. A une intoxication plus profonde correspondent la céphalée, les migraines à répétition, l'asthénie parfois compliquée de troubles psychiques. La température est variable : souvent, elle paraît normale, mais si l'on a soin de la prendre régulièrement matin et soir, on constate de petites élévations thermiques entre 37°5 et 38°. Sur ce fond chronique se détachent parfois des épisodes aigus, tels que ceux présentés par la malade du Dr. HEITZ-BOYER, avec frissons violents, température à 40°, vomissements, qui traduisent la septicémie colibacillaire.

L'examen radiologique confirme les données de la clinique en mettant en évidence, par l'étude du transit intestinal, la stase colique. Un lavement baryté peut être nécessaire pour préciser la morphologie du gros intestin.

Enfin, le laboratoire fournit également des renseignements intéressants par l'étude des selles. Il faut rechercher en particulier les parasites intestinaux ; ascaris, trichocéphales, toenias, qui peuvent être à l'origine de la colibacillose. Tous les auteurs insistent sur la fréquence avec laquelle on trouve des parasites intestinaux au cours des colibacilloses. L'amibiase est quelquefois en cause comme l'a signalé RAVAUT. Il est probable que c'est le cas de l'observation Bar... que nous avons citée

plus haut bien que les seuls parasites retrouvés aient été des lamblias.

C'est la coprologie qui précisera également les troubles de fermentation ou de putréfaction de certaines diarrhées.

Enfin, la recherche et la mesure de l'indicanurie seraient pour HEITZ-BOYER et GRIGAUT un signe important, témoin de la perméabilité anormale de la paroi intestinale.

Nous voyons donc par cet exposé que colibacilloses biliaire et urinaire ont même origine intestinale. Les deux syndromes peuvent ainsi soit rester isolés, soit se combiner en réalisant des tableaux clinique variés.

CONCLUSIONS

1. La constatation de cristaux biliaires dans le liquide recueilli par tubage duodénal n'a pas de relation directe avec l'infection biliaire mais rend cependant service dans l'étude de celle-ci pour préciser l'origine des germes qui pourraient venir du pharynx et de l'estomac.

2° L'existence de polynucléaires dans la bile recueillie par tubage ne suffit pas à affirmer l'infection biliaire, car leur origine biliaire ne peut qu'être supposée par la coexistence d'autres formations de source biliaire certaine.

3° L'examen bactériologique peut seul donner la signature et le degré de l'infection biliaire. Mais il faut alors distinguer dans le liquide recueilli deux sortes de bactéries.

D'une part celles qui sont banales, parce qu'elles peuvent provenir du pharynx ou de l'estomac : tels sont les staphylocoques, les streptocoques, les entérocoques, les pneumocoques.

D'autre part, celles qui détruites rapidement par le suc gastrique ne peuvent provenir de l'estomac et sont absentes du duodénum normal : tels sont les colibacilles

et le pneumobacille de FRIEDLANDER. Ces microbes ne peuvent traverser le milieu acide de l'estomac, et ils font défaut normalement dans le duodénum. Leur présence dans le duodénum implique donc une origine biliaire. En pratique, tous les malades chez qui nous l'avons trouvé étaient cliniquement atteints d'affection biliaire, et chez ceux qui ont été opérés, la colibacillose biliaire a pu être confirmée. Ces résultats concordent avec les travaux déjà publiés à l'étranger notamment par WHIPPLE et par TINTI.

Le tubage duodéal est donc une méthode valable pour l'étude de la colibacillose biliaire ;

4° Le colibacille étant absent du duodénum normal y arrive par la bile : il y est donc amené par voie sanguine descendante de l'intestin. La fréquence des hémocultures négatives ne saurait infirmer cette hypothèse, car il s'agit ici d'une bacillémie qui peut rester exclusivement portale. Il existe ainsi un cycle entéro-hépatique où le foie joue sa fonction d'arrêt habituelle.

5° Si le rôle ictérigène du colibacille n'a pu jusqu'ici être mis en évidence expérimentalement, il existe pourtant des observations indiscutables d'ictères infectieux où le colibacille est seul en cause. L'existence de lésions hépatiques antérieures semble faciliter le développement de ces ictères à colibacilles.

6° Le colibacille peut réaliser des formes extrêmement torpides de cholécystites, avec ou sans lithiasse, où malgré l'obturation du canal cystique et l'exclusion de la

vésicule, il ne se développe pas de phénomènes infectieux aigus.

7° Le colibacille peut jouer un rôle important dans le développement d'hépatites lithiasiques. La notion de bactériocholie, persistant après ablation de la vésicule pour cholécystite, rend compte de certaines hépatites résiduelles de cette infection. Elle indique la nécessité d'un traitement prolongé de désinfection biliaire après l'intervention. Le tubage duodénal donne donc des éléments nouveaux dans le pronostic postopératoire des cholécystites ;

8° La colibacillocholie, comme la colibacillurie, peut être une manifestation passagère et sans lendemain, lorsque les voies d'excrétion de la bile sont indemnes, ainsi qu'en fait foi l'observation de pyélonéphrite que nous avons rapportée.

9° L'existence dans les voies biliaires d'une infection coli-bacillaire venue de l'intestin, y persistant à la faveur d'une lithiasie pour être à son tour le point de départ d'une infection urinaire rebelle, alors que l'état intestinal est redevenu normal. Cette hypothèse, soutenue par HEITZ-BOYER, de l'existence possible dans les voies biliaires d'un « relai-point de départ » d'une infection colibacillaire rebelle a été vérifiée par plusieurs de ses observations, dont nous rapportons la plus typique. Dans de tels cas, les voies biliaires contaminées primitivement par l'intestin, constitueraient secondairement et

alors que l'infection intestinale a disparu, l'origine persistante et souvent latente d'une bactériémie entretenant l'infection urinaire : au processus entéro-rénal guéri aura succédé un syndrome vésiculorénal, que pourra révéler ou confirmer le tubage duodénal.

Vu, le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu, le Président de la Thèse,
CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Travaux français

- ABRAMI, Thèse, Paris, 1911.
- BERGERET et DUMONT. — « La préolithiase », *Presse Médicale*, 17 décembre 1930.
- « La Cholécystite lipoïdique », *Presse Médicale*, p. 177, 9 février 1927.
- BRULE ET GARBAN. — « Hépatites et Cholécystites d'origine intestinale », *Presse Médicale*, t. XVIII, p. 205, 3 mars 1923.
- CARNOT ET DUMONT. — « Les microbes de l'intestin », in *Traité de Médecine et de Thérapeutique*.
- CARNOT, DUMONT et LIBERT. — « Infection hépato-biliaire, à bacilles de Friedlander », *Paris Médical*, p. 479, 24 mai 30.
- CARNOT ET GRUZEWSKA. — *Soc. de biol.*, t. XIXC, pp. 756, 1926
- CARNOT ET LIBERT. — « Un cas de cancer de l'ampoule de Vater diagnostiqué par l'examen du suc duodénal », *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, p. 836, 3 juin 1921.
- CARNOT ET WEILL-HALLÉ. — « Étude clinique et bactériologique d'une épidémie d'ictères infectieux », *Soc. Méd. des Hôp.*, 21 mai 1915.
- CHIRAY. — Rapports sur les cholécystites, *XI^e Congrès de l'Association des médecins de langue française de l'Amérique du Nord*).
- CHIRAY ET LEBON. — *Le Tubage duodénal, ses applications cliniques*, Masson, éditeur, Paris, 1924.
- CHIRAY ET PAVEL. — *La Vésicule biliaire*, Masson, éditeur, Paris, 1927.
- CHIRAY ET TRIBOULET. — « Étude cystologique du suc duodénal prélevé par tubage », *Soc. Méd. des Hôp.*, t. XXXXIV, p. 615, 24 avril 1925 et 1^{er} mai 1925, p. 635.
- CHIRAY ET MILOCHEVITCH. — *Diagnostic et traitement des maladies de la vésicule biliaire par l'excrétion vésiculaire provoquée*, Masson éditeur, Paris, 1924.
- COYON (Am.). — *La flore microbienne de l'estomac*, n^o 585, Thèse, Paris 1900.

- DESGEORGES. — « Lithiase biliaire et colibacillose. La pathogénie de la lithiase éclairée par la notion de bactériémie à point de départ intestinal », *Arch. des mal. de l'app. digestif*, p. 1059, novembre 1929.
- DUMONT (J.). — « L'isolement des bactéries aérobies intestinales pathogènes », *Biologie Médicale*, février 1932.
- EINHORN. — *Le tube duodénal* (trad. G. Monod, Masson, éditeur, Paris, 1927).
- FOURNIER. — *Origine microbienne de la lithiase biliaire*, Thèse, Paris, 1896.
- GILBERT ET DOMINICI. — « De l'angiocholite et de la cholécystite colibacillaires », *Soc. de Biol.*, p. 38, 20 janvier 1894.
- « De l'angiocholite et de la cholécystite colibacillaires expérimentales », *Soc. de Biol.*, p. 40, 20 janvier 1894.
- GILBERT ET DUMONT. — « Colibacillose et paracolibacillose », in *Traité de Médecine et de Thérapeutique*.
- GILBERT ET GIRODE. — *Soc. de Biol.*, 1890.
- GILBERT ET LIPPMANN. — « Recherches bactériologiques sur les cholécystites », *Soc. de Biol.*, t. LIV, p. 989, 1902.
- GRATIA ET DOYLE. — « Rôle de la bile dans la septicémie colibacillaire expérimentale », *Soc. de Biol.*, t. VIC, p. 451, 1925 et *Soc. de Biol.*, t. VIC, p. 803, 1926.
- GOIFFON. — *Les colibacilloses en pratique médicale*, Masson, éditeur, Paris, 1931.
- GOLOVANOFF. — « Rôle de la bile dans l'infection colibacillaire », *Soc. de Biol.*, t. VIC, p. 6, 1926.
- HANOT ET BOIX. — « Ictère grave hypothermique colibacillaire », *Soc. Méd. des Hôp.*, p. 269, 4 mai 1894.
- LEGUEU ET FISCH. — « L'étape sanguine du colibacille », *Soc. française d'Urol.*, 18 mars 1929.
- LIBERT. — *Le tubage duodénal*, Thèse, Paris, 1924.
- LIPPMANN. — *Microbisme biliaire normal et pathologique*, Thèse, Paris, 1904.
- MAY ET BOULIN. — « Ictère grave avec septicémie colibacillaire simulant une spirochétose ictéro-hémorragique », *Soc. Méd. Hôp.*, p. 324, 26 février 1926.
- MENETRIER ET BRODIN. — « Colique hépatique avec septicémie colibacillaire », *Soc. Méd. des Hôp.*, p. 4, 1910.
- MIGNOT. — « L'origine microbienne, des calculs biliaires », *Arch. de Médecine de Paris*, t. 1^{er}, pp. 129, 263, 1898.
- NETTER. — *Progrès Médical*, p. 992, 1892.
- SACQUEPÉE ET FRAS. — « Note sur la pathogénie de l'ictère catarrhal », *Soc. de Biol.*, p. 533, 25 novembre 1925.
- SARAILHIE ET CLUNET. — « Épidémie d'ictères aux Dardanelles », *Soc. Méd. des Hôp.*, 21 janvier 1916.

- WIDAL ET LEMIERRE. — « Colibacillose », in *Nouveau Traité de Médecine*.
- WIDAL, LEMIERRE ET BRODIN. — « 4 cas de septicémie colibacillaire », *Soc. Méd. des Hôp.*, p. 963, 1920.
- HEITZ-BOYER. — Le syndrome entero-rénal (*Journal médical Français* (1921)).

Travaux étrangers

- BECKMANN. — « Une nouvelle méthode de destruction des bactéries au cours des angiocholites et des cholécystites », *Munch. Médi. Wochens.* n° 48, 30 novembre 1928.
- BOARDMANN (W.-W.). — « A study of the bacteriological findings in the Lyon-Meltzer test », *Amer. Jour. of Med. Sc.*, t. CLXVII, p. 847.
- BLUMENTHAL ET HAMM. — « Bacteriologisches und Klinisches ueber Koli parakoliinfektionen », *Mitteilungen aus den Grenzgeb. der Med. und Chir.*, vol. XVIII, p. 642, 1908.
- BOCKUS (H.-L.), HARRY SHAY, WILLARD (J.-H.) and PESSEL (F.). — « Comparison of biliary drainage and cholecystography in gallstone diagnosis with especial reference to bile microscopy », *Jour. of Amer. med. Ass.*, t. xvic, p. 311, 31 janvier 1931.
- FLINT (E.-R.). — « The association between Gall-bladder lé-sions and hépatitis in the human subject », *British medical journal*, p. 1041, juin 1930.
- GANTER und Van den REISS. — *Berl. klin. Woschr.*
- GUINGUI. — *Rivista crit. di. Clin. med.*, 1914.
- GORRE. — *Mitteilungen aus den Grenzgeb. der Med. uYd Chir.*
- HIRSCHBERGE LIEFMANN. — *Berl. klin. WWSchr.*, 1909.
- HOEFERT. — *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1921.
- HOLLANDER. — « Important elements of bile », *Amer Jour. of Med. Sc.*, p. 177, mars 1929.
- JACOB. — « Ueber allgemeininfektion durch bakterium coli commune », *Deutsch. Arch. f. klin. Mediz*, vol. LIX, p. 473, 1906.
- KIRALYFI. — *Berl. klin. Wschr.*, 1912.
- JOHNSON. — « Bactériologie des cholécystites », *Am. jour. of Med. Sc.*, août 1925, p. 181.
- KRENKER. — « Bakterium coli commune als Sepsierreger in zwei Fallen von abdominalerkrankungen », *Munchetner Med. Woshr.*, p. 2095, 1907.
- KRIEGER. — *Zeitschr. f. klin. Mediz.*, 192
- LENHARTZ. — *Die septischen Erkrankungen*.
- LOEBER. — *Munchener Medl Wschr.*, 1923.
- B.B.V. LYON. — « Quelques considérations sur l'évolution, le diagnostic et le traitement des affections du tractus biliaire »

- « Une conception moderne du diagnostic et du traitement de la cholécystite et des maladies connexes de l'appareil biliaire. Valeur de la technique de Vincent Lyon dans le drainage des voies biliaires », *Presse Médicale*, p. 1629, 22 décembre 1928.
- MC NEAL and CHACE. — « A contribution of the bacteriology of the duodenum », *Arch. of intern. Medicine*, t. XII, p. 178, août 1913.
- PETERMANN, PRIEST ET GRAHAM. — « Association of hepatitis, with experimental cholecystitis, and its bearing on the pathogenesis of cholecystitis in the human », *Arch. sur.* janvier 1921, p. 92.
- PIERSOL (G.-M.) and BOCKUS (H.-L.). — « A study of the bile obtained by non surgical drainage with especial reference to its bacteriology », *Amer. Jour. of. Med. Sc.*, t. CLXV, p. 486, 1923.
- ROST. — *Mitteilungen aus den Grenzgeb. der Med. und. Chir.*
- SEIMONE. — *Rivista crit. di Clin. med.*, 1922.
- SOPER. — « Relationship between diseases of Jallbladder and infection in gastro-intestinal tract », *Annal. of clinical med.*, Baltimore, novembre 1925, p. 422.
- STERN. — « Ueber die clinische bedantung der Cholesterin, under Galle und im Blutserum IV Cholesterinkonzentration und der Ph. in der Fistelgalle », *Arch. g. pathol. und Pharm.*, t. CXXXI, pp. 221, 232, 1928.
- TINTI. — « La flora batterica del succo duodenale nelle calcoli epatiche », *Rivista crit. di Clin. med.*, n° 1 et 2, janvier 1924.
- TOIDA. — *Kongrzb. f. die Ges. Inn. Med. u. Ihre Grenzgeb.*, 1921.
- Van den REISS. — *Klin. Wschr.*, 19, 1922.
- *Klin. Wschr.*, 31, 1922.
- WAGNER. — *Mitteilungen aus den Gengeb. der Med. und Chir.*, 1921.
- WIENS. — « Zur kasuistik der kolibakteriamie », *Muenchener Med. Wschr.*, p. 962, 1909.
- WHIPPLE (O.-Allen). — « The use of duodenal tube in the preoperative study of the bacteriology and pathology of the biliary tract and pancreas », *Ann. of. Surg.*, t. LXXIII, p. 556, 1921.
- WEIBLE. — « Visible changes in the liver in chronic cholecystitis », *Surg. gyn. and obst.*, C. XL, pp. 94-96, Chicago, 1925.

